

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Andrea Martinović

FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI U LIJEČENJU BOLESNIKA
S MULTIPLOM SKLEROZOM

Specijalistički rad

Zagreb, 2015.

Poslijediplomski specijalistički studij: „Klinička farmacija“

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Specijalistički rad obranjen je dana 7. prosinca 2015. godine u KB Dubrava, Avenija Gojka
Šuška 6, Zagreb, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Dr. sc. Srećko Marušić, znanstv. sur.
KB Dubrava, Zagreb
2. Izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky
Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet
3. Izv. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca
Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 144 listova.

PREDGOVOR

Specijalistički rad studija Klinička farmacija prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidijske Bach-Rojeckij.

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojeckij na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

Svojem supruhu, sinu i roditeljima zahvaljujem na ustupljenom vremenu i bezuvjetnoj pomoći i podršci tijekom specijalističkog studija i izrade rada. Hvala za sve što ste učinili za mene.

SAŽETAK:

Multipla skleroza (MS) je kronična, upalna, demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Uglavnom se dijagnosticira u dobi između 20. i 40. godine starosti. Posljedica demijelinizacije su različiti neurološki simptomi koji se progresijom bolesti pogoršavaju, i koji u većoj ili manjoj mjeri uzrokuju invalidnost. Bolest ima značajan negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnika te predstavlja socioekonomski problem i za cijelu zajednicu.

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada bio je prikupiti što više podataka iz znanstvene i stručne literature i na temelju njih kritički prikazati mogućnosti liječenja bolesnika oboljelih od MS-a, s naglaskom na farmakološko djelovanje lijekova koji se koriste u liječenju ove bolesti.

Materijal/Ispitanici i metode: U izradi rada korišteni su podaci iz znanstvenih i stručnih časopisa i podaci objavljeni na stranicama regulatornih agencija prikupljenih pretragom interneta (koristeći PubMed, Medline, Medscape, ScienceDirect, American Journal of Managed Care, Micromedex, Psychiatrist.com, stranice Europske agencije za lijekove i Američke Agencije za hranu i lijekove), te stručne knjige.

Rezultati: Liječenje MS-a ovisi o obliku i kliničkoj fazi bolesti, te stupnju onesposobljenosti. Obzirom da se MS ne može spriječiti niti se bolest može izliječiti, glavni ciljevi terapije usmjereni su na liječenje relapsa, usporavanje progresije bolesti, ublažavanje simptoma i rehabilitaciju. Trenutno dostupni imunomodulacijski lijekovi namijenjeni su uglavnom za liječenje bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom MS-a i klinički izoliranim sindromom, dok je manje očita njihova korist u liječenju sekundarno-progresivne MS. Imunomodulacijski lijekovi nisu se pokazali učinkovitima u liječenju MS-a bez prisutnog relapsa, poglavito u liječenju primarno-progresivnog oblika, tako da se u ovih bolesnika liječenje uglavnom svodi na olakšanje simptoma.

Zaključak: U proteklih 2 desetljeća došlo je do značajnog napretka u mogućnostima liječenja MS-a, s osobitim uspjehom u ublažavanju upalnih aspekata bolesti. Premda se ovakvim liječenjem smanjuje učestalost relapsa i na taj način usporava progresija bolesti, još se uvijek ne može postići potpuni izostanak novih epizoda pogoršanja bolesti. Prilikom propisivanja terapije treba uzeti u obzir relativnu učinkovitost imunomodulacijskih lijekova, rizik nastanka potencijalno ozbiljnih nuspojava, podnošljivost lijeka i preferencije bolesnika. Glavni ciljevi budućih istraživanja liječenja bolesnika s MS-om su pružanje individualizirane, djelotvornije terapije povoljnijeg sigurnosnog profila i prihvatljivijeg načina primjene.

SUMMARY:

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system typically diagnosed between the ages of 20-40 years. Various neurological symptoms occur as a result of demyelination, worsen over time, and cause disability. The disease has a major negative impact on patients' quality of life, with considerable social impact and economic consequences.

Objectives: The aim of this review was to gather data from scientific literature on treatment options for MS, with emphasis on the pharmacological action of the drugs used in the management of the disease, and to provide a critical assessment of those data.

Material/Patients and Methods: The information was collected from scientific journals and healthcare authority websites via electronic search (using PubMed, Medline, Medscape, ScienceDirect, American Journal of Managed Care, Micromedex, Psychiatrist.com, the European Medicines Agency, Food and Drug Administration), and professional books.

Results: The treatment for MS depends upon the disease form, the clinical phase of the illness, and disability caused by the disease process. There is no available prevention or cure for MS, and the main goals of therapy include the treatment of relapses, prevention of disease progression, management of symptoms, and rehabilitation. The current disease-modifying therapy (DMT) is available mainly for the patients with relapsing-remitting MS and clinically isolated syndrome, while the benefit of available therapies for secondary-progressive MS is less obvious. The present DMT has not proven effectiveness in the treatment of MS without relapses, especially in the primary-progressive form, and the treatment of these patients is mostly limited to symptom relief.

Conclusion: Treatment of MS has undergone a revolution over the past 2 decades, with significant progress on the amelioration of inflammatory aspects of MS. Although DMT

reduces the frequency of relapses, and thus slows down the progression of the disease, the complete absence of new episodes of disease exacerbation is still not achieved. While prescribing therapy, relative efficacy of DMT, potentially severe adverse events, tolerability issues and patient's preferences must be considered. The main goals of further research are to provide the patients an individualised, effective therapy with a more favourable safety profile and acceptable route of administration.

Sadržaj

1	Uvod i pregled područja istraživanja - Multipla skleroza	1
1.1	Epidemiologija	2
1.2	Etiologija	3
1.3	Patofiziologija	6
1.4	Oblici multiple skleroze	10
1.5	Klinička slika.....	12
1.6	Prognoza.....	14
1.7	Dijagnostika	14
1.8	Procjena oštećenja	16
1.9	Komorbiditeti	17
2	Cilj istraživanja	19
3	Materijali i metode - Pristupi liječenju multiple skleroze	20
3.1	Liječenje relapsa.....	21
3.1.1	Kortikosteroidi	22
3.1.2	Adrenokortikotropni hormon (ACTH).....	23
3.1.3	Plazmafereza	24
3.1.4	Imunoglobulini	24
3.2	Dugotrajno preventivno liječenje bolesti	25
3.2.1	Imunomodulacijski lijekovi odobreni u liječenju multiple skleroze.....	28
3.2.1.1	Interferon beta 1a/1b	29
3.2.1.2	Glatiramer acetat	32

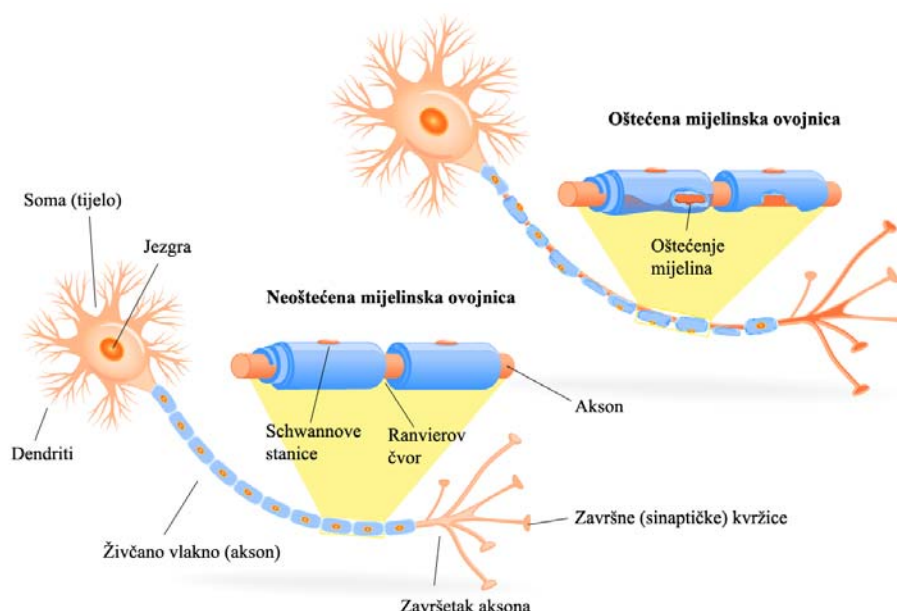
3.2.1.3	Teriflunomid.....	34
3.2.1.4	Dimetil fumarat	36
3.2.1.5	Alemtuzumab	37
3.2.1.6	Natalizumab	39
3.2.1.7	Fingolimod	41
3.2.2	Nespecifični imunosupresivi	45
3.2.2.1	Mitoksantron	45
3.2.2.2	Ciklofosamid.....	47
3.2.2.3	Azatioprin.....	49
3.2.2.4	Mikofenolat mofetil.....	51
3.2.2.5	Metotreksat.....	53
3.2.3	Liječenje multiple skleroze u trudnoći i tijekom dojenja.....	54
3.2.4	Primjena lijekova za dugotrajno preventivno liječenje u djece i adolescenata	56
3.3	Simptomatsko liječenje	58
3.3.1	Spastičnost.....	59
3.3.2	Umor.....	63
3.3.3	Bol	67
3.3.4	Depresija.....	73
3.3.5	Pseudobulbarni afekt.....	76
3.3.6	Kognitivna disfunkcija	76
3.3.7	Ataksija i tremor.....	79
3.3.8	Poremećaji s funkcijom sfinktera (kontrolom mokrenja i stolice).....	82

3.3.9	Seksualna disfunkcija	90
3.3.10	Smetnje vida	92
3.3.11	Disfagija	93
3.3.12	Poremećaji govora.....	95
3.3.13	Povećana osjetljivost na vrućinu	96
3.3.14	Epileptički napadaji.....	96
3.4	Komplementarna i alternativna medicina	97
3.5	Multipla skleroza i prehrana.....	100
4	Rasprava	104
5	Zaključak	107
6	Literatura	109
7	Životopis.....	134

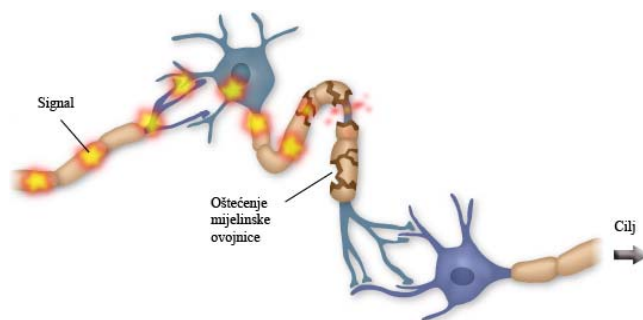
1 Uvod i pregled područja istraživanja - Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je upalna autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) (mozga i kraljezničke moždine).

Bolest je obilježena upalnom reakcijom i potom propadanjem mijelinske ovojnice živčanih vlakana. Na mjestima nestanka mijelinske ovojnice stvaraju se tzv. „demijelinizacijski plakovi“ (ožiljci ili lezije) (Slika 1). Oštećenje mijelinske ovojnice uzrokuje poremećeno prenošenje impulsa kroz akson, odnosno usporenje ili blokadu prijenosa živčanih impulsa između živčanih stanica (Slika 2). Multipla skleroza se smatra bifazičnom bolesti; u prvoj upalnoj fazi bolest je reverzibilna, dok je u drugoj neurodegenerativnoj fazi bolest postupno progresivnog razvoja s neurološkim ispadima koji više nisu reverzibilnog karaktera (Bošnjak Pašić, 2014).



Slika 1: Demijelinizacijsko oštećenje (<http://pemf-tech.com>)



Slika 2: Poremećeno provođenje signala (www.Learn.Genetics.org)

1.1 Epidemiologija

Multipla skleroza je jedan od najčešćih uzročnika neurološkog deficita u mladim odraslim osoba. Procjenjuje se da u svijetu od multiple skleroze boluje oko 2,5 milijuna osoba.

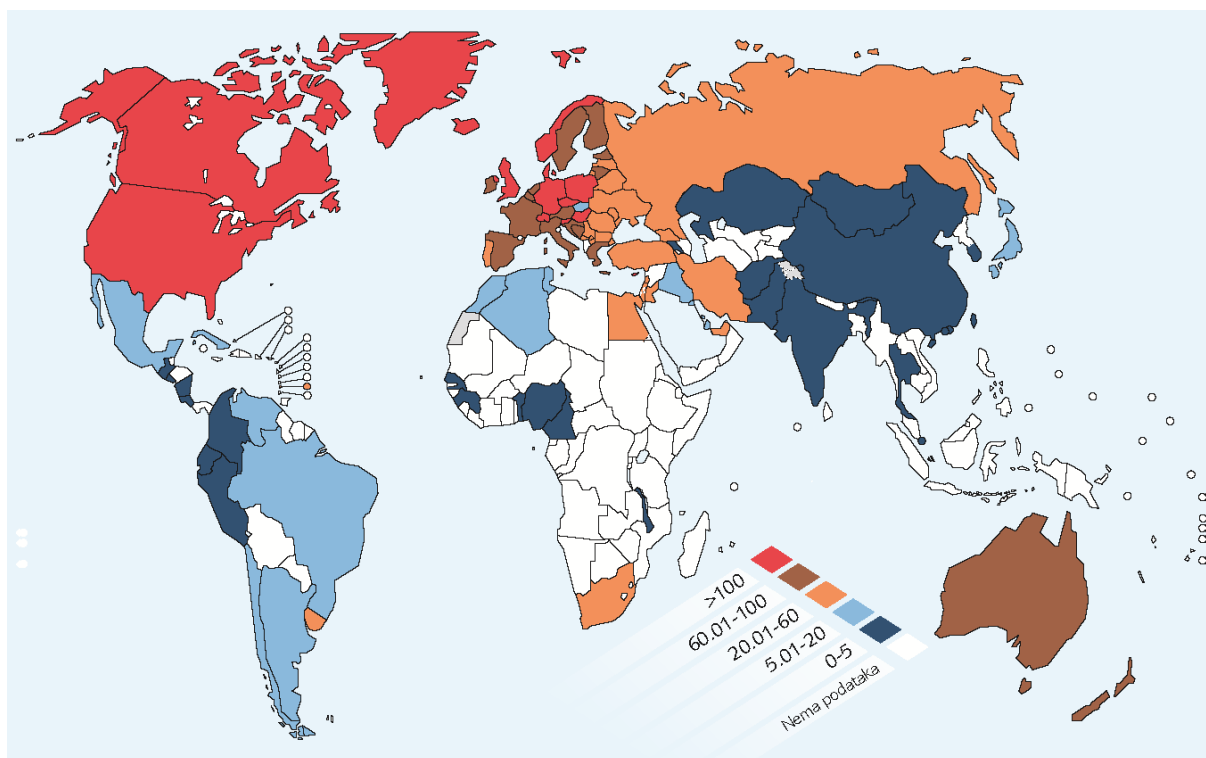
Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, ali uglavnom se dijagnosticira u dobi između 20. i 40. godine starosti. U Europi, najveća prevalencija zabilježena je za dobnu skupinu od 35 do 64 godina za oba spola. Žene oboljevaju dva puta češće od muškaraca (Pugliatti i sur., 2006).

Uspoređivanjem incidencije i prevalencije bolesti među različitim populacijama i etničkim skupinama utvrđeno je da genetski i okolišni čimbenici doprinose etiologiji bolesti (Bohlega, 2014). Incidencija i prevalencija bolesti rastu s udaljenošću od ekvatora. Bolest je rjeđa u zemljama koje su smještene ispod 37. stupnja geografske širine (57-78 na 100.000 stanovnika), dok je učestalost dvostruko veća u sjevernim zemljama iznad 37. stupnja geografske širine (110-140 na 100.000 stanovnika) (Slika 3). Incidencija je također povećana u hladnijim podnebljima (Pietrangelo i Higuera, 2015).

Visoke stope prevalencije zabilježene su u sjevernoj Europi i Americi, a najniže su među Indijancima, te u istočnoj Aziji i subsaharskoj Africi. U Europi, najveća prevalencija je

zabilježena u Švedskoj, a najmanja u Albaniji (Pietrangelo i Higuera, 2015; Markowitz, 2013).

Republika Hrvatska je zemlja sa srednjim do visokim rizikom za razvoj multiple skleroze s najvećom zabilježenom učestalosti u Gorskom kotaru (Perković i sur., 2010; Materljan i Sepčić, 2002).



Slika 3: Prevalencija multiple skleroze u svijetu (World Health Organization, 2008)

1.2 Etiologija

Točan uzrok multiple skleroze još uvijek je nepoznat. Smatra se da bolest nije uzrokovana samo jednim čimbenikom, već da je posljedica kombinacije djelovanja više različitih čimbenika. Prema postojećoj hipotezi, tvari iz okoliša ili događaji (npr. virusne ili bakterijske infekcije, izloženost kemikalijama, nedostatna izloženost sunčevim zrakama) djeluju u

suglasju s genetskom predispozicijom, što rezultira imunološkom disfunkcijom (Luzzio, 2014).

Genetski i molekularni čimbenici

Različita prevalencija multiple skleroze u različitim etničkim skupinama koje žive na istom području i veći rizik za nastanak ove bolesti u rodbine bolesnika (npr. djeca, brat i sestra bolesnika) govore u prilog važnosti genetskih čimbenika u nastanku bolesti. Međutim, u jednojajčanih blizanaca vjerojatnost razvoja bolesti u jednog blizanca ukoliko je drugi obolio je svega 20-35%, što upućuje na vrlo umjeren utjecaj genetskih čimbenika na nastanak multiple skleroze. Uslijed genskog polimorfizma i inače prisutnog u općoj populaciji, dolazi do različitog stupnja genske ekspresije i posljedično sinteze različitih proteina. Stoga je hipotetski moguće da u osobe s genskim polimorfizmom unutar pokretačkog dijela gena (npr. pojačana ekspresija proupalnog gena) koji je uključen u imunološku reakciju, nastane pretjerani imunološki odgovor na ponuđeni antigen, što uzrokuje nekontroliranu proliferaciju imunoloških stanica i posljedičnu autoimunu reakciju. HLA-DRB1 (HLA, engl. *Human Leukocyte Antigen*, je glavni kompleks tkivne podudarnosti (MHC) u čovjeka) je do sada jedini pronađen kromosomski lokus koji se povezuje s povećanom sklonošću za razvoj multiple skleroze. U tijeku su i istraživanja gena koji donose relativnu zaštitu od nastanka bolesti, a indicija je da bi to područje također moglo biti u sklopu glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC, engl. *Major Histocompatibility Complex*) te je nedavno HLA-C*05 alel predložen kao mogući zaštitni gen. Od velikog su interesa istraživanja genske varijante poznate pod nazivom polimorfizam jednog nukleotida (SNP, engl. *Single Nucleotide Polymorphism*), za koji je moguće da ima ulogu u nastanku težih oblika multiple skleroze ili točno određenih oblika bolesti (Luzzio, 2014; Roje Bedeković, 2011).

Molekularna mimikrija je predložena kao jedan od mogućih etioloških procesa u multiploj sklerozi. Hipoteza o molekularnoj mimikriji odnosi se na sposobnost aktivacije perifernih T limfocita protiv stranih antigena, koji zbog sličnosti epitopa mogu pogrešno usmjeriti svoj napad na proteine u mozgu (Luzzio, 2014; Roje Bedeković, 2011).

Virusna infekcija

U jednoj od hipoteza ulogu ima virusna infekcija imunološkog sustava, zbog koje dolazi do aktivacije autoimunih mijelin-reaktivnih T limfocita, koji su u normalnim uvjetima u stanju mirovanja. Moguće je da dolazi do periodičke reaktivacije virusa (koji inficira stanice imunološkog sustava i SŽS), što rezultira akutnim pogoršanjem bolesti. Utvrđeno je kako se Epstein-Barrov virus (EBV) periodički reaktivira, ali je teško dokazati njegovu moguću uzročnu povezanost s multiplom sklerozom (Luzzio, 2014).

Okolišni čimbenici

Zemljopisna lokacija je očito važan čimbenik u etiologiji multiple skleroze. Znamo da je učestalost bolesti niža u ekvatorijalnim područjima svijeta nego u najjužnijim, odnosno najsjevernijim regijama. Međutim, Alonso i Hernán (2008) su uočili smanjenje gradijenta raznolikosti uslijed povećane pojavnosti bolesti u područjima nižih geografskih širina (Luzzio, 2014). Zanimljiv je podatak kako selidbom iz područja visoke incidencije multiple skleroze u područje niske (ili obratno) prije 15. godine života, osoba poprima rizik nove sredine. No, u slučaju selidbe nakon 15. godine života, osoba zadržava rizik sredine iz koje se odselila. Ovi podaci govore u prilog utjecaju čimbenika okoline u nastanku bolesti (Roje Bedeković, 2011; Makhani i Banwel, 2011). S druge strane, određene etničke skupine poput Eskima, unatoč tome što žive u područjima veće pojavnosti bolesti, nemaju visoku učestalost multiple skleroze. Dakle, točna uloga zemljopisne lokacije u odnosu na genetiku još je uvijek nejasna (Luzzio, 2014).

Vitamin D

Smatra se da niske razine vitamina D doprinose razvoju multiple skleroze. Vitamin D ima ulogu u regulaciji imunološkog odgovora smanjivanjem proizvodnje proupalnih citokina i povećavanjem proizvodnje protuupalnih citokina, a također se čini da bi visoke razine vitamina D u krvi mogle biti povezane sa smanjenim rizikom za nastanak multiple skleroze. Može se zaključiti da niža razina vitamina D uslijed nižeg izlaganja suncu na većim geografskim širinama može biti jedan od razloga za geografsku varijaciju u učestalosti multiple skleroze, a zaštitni učinak tradicionalnih dijeta s visokim sadržajem vitamina D može pomoći objasniti zašto određena područja (npr. Norveška) imaju manju incidenciju bolesti unatoč smanjenog broja sunčanih dana (Luzzio, 2014).

1.3 Patofiziologija

Ključni procesi u nastanku i progresiji multiple skleroze su upala, demijelinizacija, neurodegeneracija i gliozna (stvaranje ožiljaka) u tkivu SŽS (Stojković, 2013).

Prema dosadašnjim spoznajama, osnovna patofiziološka značajka multiple skleroze je periventrikularna infiltracija limfocita i makrofaga u području moždanog parenhima, moždanog debla, optičkih živaca i produljene moždine. Jedan od temeljnih događaja u nastanku lezija je oštećenje krvno-moždane barijere. Ekspresija površinskih adhezijskih molekula na površini limfocita i makrofaga daje ovim upalnim stanicama sposobnost prodiranja kroz krvno-moždanu barijeru. Povećana razina imunoglobulina G (IgG) u cerebrospinalnom likvoru upućuje na značajnu humoralnu komponentu multiple skleroze (aktivacija limfocita B, infiltracija plazma stanica koje stvaraju antitijela u području lezija).

Molekularnim istraživanjima plakova u bijeloj tvari mozga u ranoj fazi nastanka utvrđene su visoke razine interleukina (IL)-12 (jak promotor upale) i molekule B7-1 (potiče limfocite na oslobađanje proupalnih citokina). Također su zamijećene povećane koncentracije klonova aktiviranih mijelin-reaktivnih T limfocita u krvi bolesnika s relapsno-remitirajućim oblikom bolesti i povećana proizvodnja IL-12 u bolesnika s progresivnim oblikom. Smatra se da bolesnici imaju smanjenu funkciju regulacijskih T limfocita ($CD4^{+}$ i $CD25^{+}$ T limfocita) koji se mogu prepoznati njihovom ekspresijom transkripcijskog čimbenika poznatog kao Foxp3 (od engl. *Forkhead Box p3*). Obrnuto, u autoimunim bolestima, pa tako i u multiploj sklerozi, pokazalo se kako citokin IL-23 potiče stanice na stvaranje patogenog fenotipa. Patogeni $CD4^{+}$ T limfociti djeluju međusobno kako bi neutralizirali funkciju regulacijskih T limfocita i može ih se prepoznati po njihovoj visokoj ekspresiji proupalnih citokina IL-17, usmjerenih na Th17 stanice. Regulacijski T limfociti i Th17 stanice nisu jedine ključne imunološke stanice u patogenezi bolesti. Sve se više obraća pozornost u istraživanju multiple skleroze na imunološke stanice kao što su mikroglija, dendritičke stanice, stanice NK (naziv NK potječe od engl. *Natural Killer*) i B limfociti. Moguće je da su neimunološke stanice poput endotelnih stanica također uključene u mehanizme koji dovode do nastanka upale u SŽS-u.

Mogući mehanizam demijelinizacije (Slika 4) u multiploj sklerozi je aktivacija mijelin-reaktivnih T limfocita na periferiji, čime dolazi do ekspresije adhezijskih molekula, što im omogućuje prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Aktivacija limfocita T započinje nakon prezentacije antigena pomoću antigen-prezentirajućih stanica, kao što su makrofagi i mikroglija (rezidentni makrofagi SŽS-a) ili limfociti B. Metaloproteinaze matriksa (MMP, engl. *Matrix Metalloproteinases*) degradiraju proteine bazalne membrane i time potpomažu migraciju mononukleara u tkivo SŽS. Dok limfociti B oslobađaju imunoglobuline, aktivirani limfociti T imaju sposobnost izlučivanja proupalnih citokina, uključivši i interferon gama

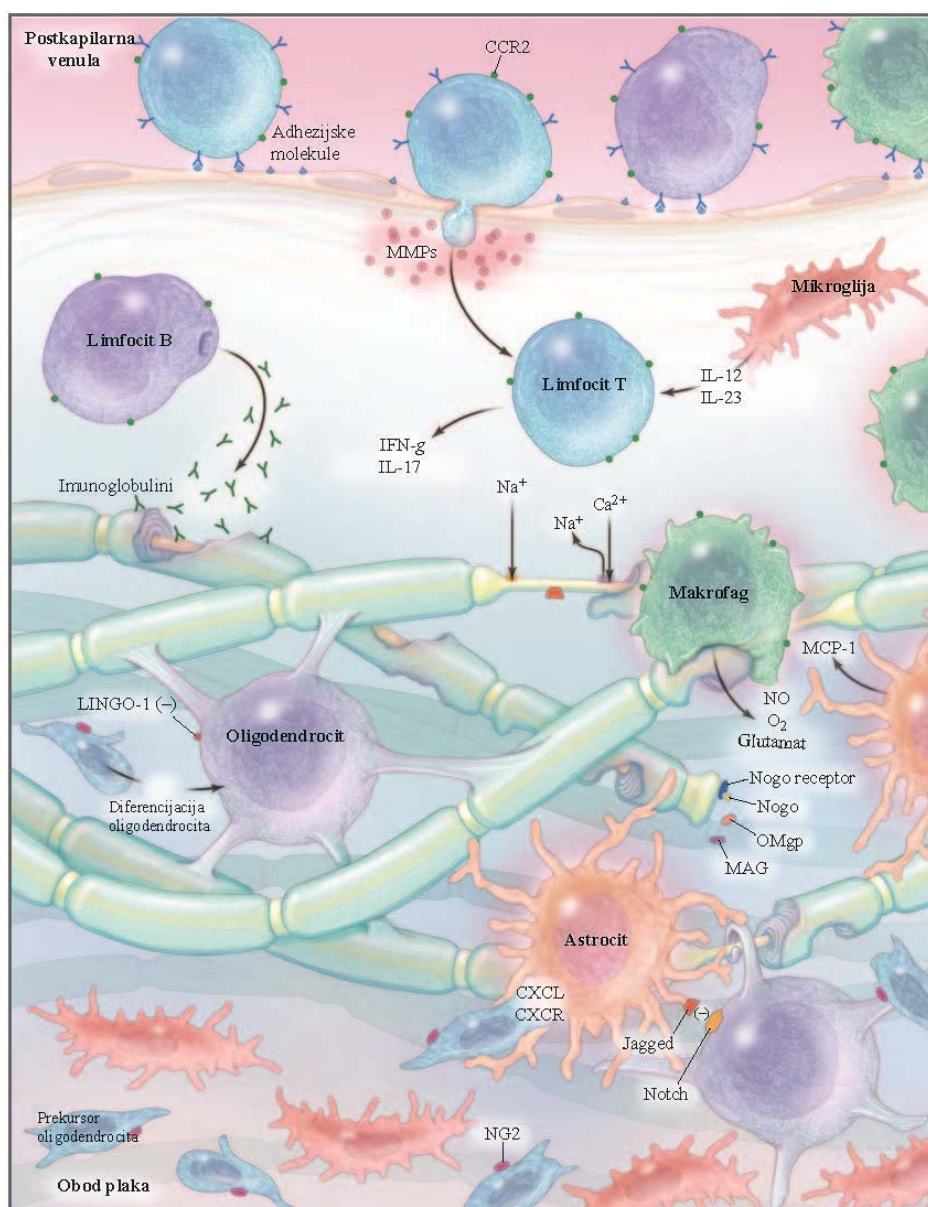
(IFN- γ) i čimbenik tumorske nekroze-alfa (TNF- α , engl. *Tumor Necrosis Factor-alpha*) i kemokina. IFN- γ i TNF- α mogu izravno oštetiti oligodendrocite (makroglije koje stvaraju mijelin) i mijelinsku ovojnicu. Mikroglia stanice oslobađaju IL-12 i IL-23, koji potiču pomagačke (engl. *helper*) limfocite T (Th) na oslobađanje IFN- γ i IL-17. Makrofagi fagocitiraju mijelin (izlažući ogoljenu površinu aksona) i oslobađaju štetne tvari - dušikov oksid (NO), slobodne radikale kisika (O₂) i glutamat. Ulaz kalcijevih iona u aksone može izazvati daljnje oštećenje aksona i neurodegeneraciju. Protein Nogo (inhibitor rasta aksona) stupa u interakciju sa svojim receptorom, sprečavajući regeneraciju aksona. Oligodendrocitni protein LINGO-1 je negativni regulator aktivnosti oligodendrocita, kada stupa u interakciju s receptorom za Nogo (Luzzio, 2014; Stojković, 2013; Roje Bedeković, 2011; Frohman i sur., 2006; Hemmer i sur., 2003).

Periferno, duž oboda plaka koji predstavlja granicu između plaka i normalnog tkiva, nalaze se mikroglia i aktivirani prekursori oligodendrocita (OPC, engl. *Oligodendrocyte-Precursor Cells*). Prekursori oligodendrocita mogu ući u zonu plaka, diferencirati se u oligodendrocite i sudjelovati u procesu remijelinizacije. Aktiviranje prekursora oligodendrocita je omogućeno interakcijom između CXC-kemokina (CXCL) koje stvaraju astrociti (makroglija odgovaraju na povredu) i receptora za ove kemokine (CXCR) eksprimiranih na samim prekursorima oligodendrocita. Interakcija proteina „Jagged“ (na astrocitima) i „Notch“ (na oligodendrocitima) inhibira aktivnost oligodendrocita u procesu remijelinizacije (Luzzio, 2014; Stojković, 2013; Roje Bedeković, 2011; Frohman i sur., 2006; Hemmer i sur., 2003).

Mijelinski bazični protein (MBP, engl. *Myelin Basic Protein*) važan je antigen za T limfocite u oboljelih. Aktivirani limfociti koji reagiraju na MBP mogu se naći u krvi, likvoru i u plakovima. U nastanku lezija, autoantitijela (Abs, engl. *Autoantibodies*) protiv mijelinskih antigena vjerojatno djeluju sinergijski sa autoimunim T limfocitima. Kompleksi oštećene

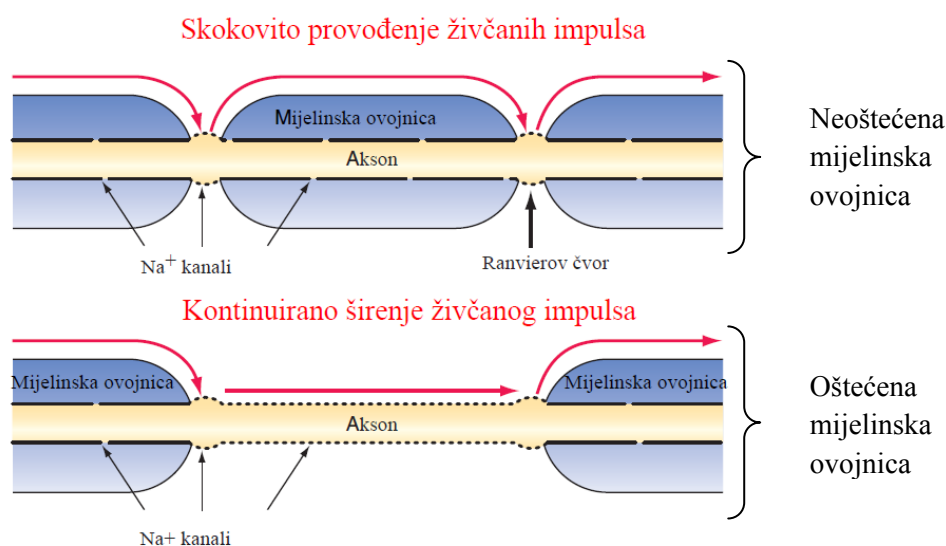
membrane nastali autoimunološkim odgovorom posredovanim komplementom mogu se naći u likvoru (Luzzio, 2014; Roje Bedeković, 2011; Hemmer i sur., 2003).

U različitim bolesnika moguć je u podlozi bolesti i različit patofiziološki proces: moguće se događa ili infiltracija upalnim stanicama udružena s depozitima protutijela i aktivacijom komplementa ili je, pak, upalni proces usmjeren izravno prema mijelinu i samim oligodendrocitima (Roje Bedeković, 2011).



Slika 4: Patogeneza plaka u multiploj sklerozi (Frohman i sur., 2006)

U demijeliniziranim aksonima prijenos impulsa je značajno usporen i iznosi svega 5-15% normalne brzine (Stojković, 2013). Provodljivost živčanih impulsa u mijeliniziranim aksonima odvija se skokovito od jednog do drugog Ranvierovog čvora. Ovakav je način provođenja znatno brži od kontinuiranog širenja u nemijeliniziranim aksonima (Slika 5). Privremeni blok u provođenju nastaje kada se natrijevi kanali koji su smješteni oko Ranvierovih čvorića nisu stigli preraspodijeliti duž cijele membrane demijeliniziranog aksona. Tijekom vremena preraspodjela natrijevih kanala omogućuje kontinuirano provođenje impulsa kroz demijelinizirani akson, pa se kroz demijelinizirani segment impulsi provode sporim, kontinuiranim načinom (Roje Bedeković, 2011).



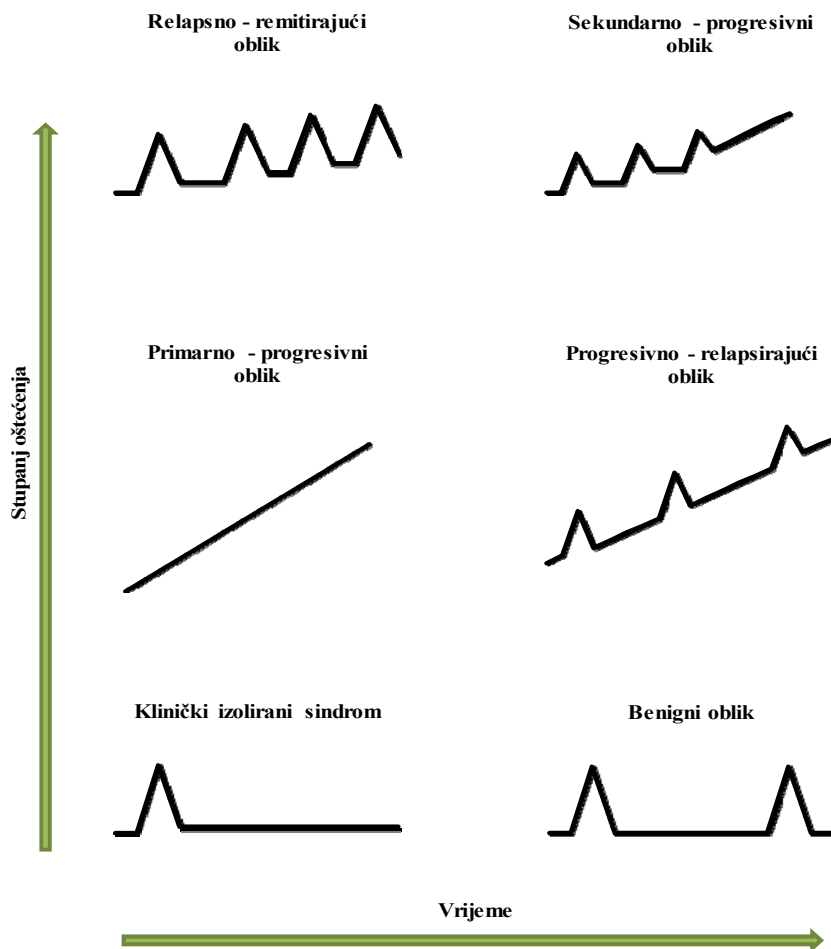
Slika 5: Provođenje živčanih impulsa (Hauser i Josephson, 2013)

1.4 Oblici multiple skleroze

Razlikujemo četiri osnovna oblika multiple skleroze podijeljenih prvenstveno na temelju kliničkih kriterija, uključujući učestalost kliničkih relapsa, vrijeme do progresije bolesti te razvoja lezija (Luzzio, 2014):

1. Relapsno-remitirajući oblik (RRMS),
2. Sekundarno-progresivni oblik (SPMS),
3. Primarno-progresivni oblik (PPMS),
4. Progresivno-relapsirajući oblik (PRMS).

Prvi, relapsno-remitirajući oblik javlja se u oko 85% bolesnika, a karakterizira ga pojava neuroloških simptoma (relapsa) koji se u potpunosti povuku, ili zaostane manja sekvela neurološkog ispada do potpunog oporavka. Između pojedinih relapsa nema progresije bolesti. Razmak između dva maha bolesti može trajati samo nekoliko mjeseci, no najčešće iznosi 1 - 2 godine, a mogu se očekivati i znatno duža razdoblja. Drugi, sekundarno-progresivni oblik javlja se 10-15 godina nakon inicijalno relapsno-remitirajuće faze u približno 50% oboljelih, nakon koje slijedi progresija bolesti s povremenim manjim relapsima i platoima. Treći, primarno-progresivni oblik javlja se u oko 10% bolesnika i karakteriziran je stalnom progresijom bolesti s postupnim napredovanjem simptoma bez relapsa. U četvrtom, progresivno-relapsirajućem obliku od kojeg obolijeva manje od 5% bolesnika, bolest se javlja s jasnom akutnom fazom s potpunim ili djelomičnim oporavkom, a nadalje kontinuirano napreduje uz periode akutnih pogoršanja (Bošnjak Pašić, 2014; Luzzio, 2014; Whipple Guthrie, 2007). Prvi nastup simptoma i neuroloških ispada koji su posljedica demijelinizacije u SŽS, a čija su svojstva karakteristična za razvoj multiple skleroze, naziva se klinički izoliranim sindromom (CIS, engl. *Clinically Isolated Syndrome*) (Miller i sur., 2012). Postoji i benigni oblik karakteriziran malom nesposobnošću mnogo godina poslije dijagnoze ili vrlo sporom akumulacijom nesposobnosti kroz vrijeme (Slika 6) (Luzzio, 2014; Whipple Guthrie, 2007).



Slika 6: Stupanj oštećenja u ovisnosti o vremenu kod različitih oblika multiple skleroze (Safić i sur., 2014)

1.5 Klinička slika

Posljedica demijelinizacije su različiti neurološki simptomi i znakovi koji se progresijom bolesti pogoršavaju. Simptomi su različiti i nepredvidljivi, ovise o mjestu zahvaćanja i intenzitetu upale mijelinske ovojnice i mogu se mijenjati u svom intenzitetu i trajanju. Razlikuju se između osoba, ali mogu varirati i u pojedinog bolesnika tijekom vremena. Simptomi se mogu pojaviti i zatim nestati, dok neki mogu biti dugotrajni pa čak i trajni.

Oštećenja i simptomi u većoj ili manjoj mjeri uzrokuju invalidnost. Najznačajniji simptomi koji se pojavljuju u oboljelih mogu biti (Henze i sur., 2006):

- poremećaji motoričkih funkcija i koordinacije poput spastičnosti, pareze, ataksije ili tremora;
- ispadi povezani s moždanim (kranijalnim) živcima (npr. dvoslike, nistagmus, dizartriya, disfagija);
- poremećaji funkcija autonomnog živčanog sustava (primjerice, poremećaji kontrole mokrenja i stolice, seksualna disfunkcija);
- psihijatrijski poremećaji i psihološki problemi (npr. depresija, poremećaji kognitivnih funkcija, umor);
- bol i paroksizmalni simptomi, uključujući i epileptičke napadaje.

Početni simptomi su najčešće oštećenje osjeta (npr. utrnutost), smanjenje oštine vida, dvoslike, motorička slabost u jednom ili više ekstremiteta, poremećaji ravnoteže i vrtoglavice, smetnje kontrole mokrenja i stolice. Mogući su i poremećaji koordinacije pokreta, spastičnost, tremor, kognitivna disfunkcija ili depresivni poremećaji (Tablica 1) (Bošnjak Pašić, 2014).

Tablica 1: Učestalost početnih simptoma multiple skleroze (%)

Simptom	%	Simptom	%
Gubitak osjeta	37	Lhermitteov znak	3
Optički neuritis	36	Bol	3
Slabost	35	Demencija	2
Parestezije	24	Gubitak vida	2
Diplopija	15	Facijalna pareza	1
Ataksija	11	Impotencija	1
Vrtoglavica	6	Miokimija	1
Paroksizmalni simptomi	4	Epilepsija	1
Poremećaji kontrole mokrenja	4	Padovi	1

1.6 Prognoza

Ukoliko se multipla skleroza ne liječi, više od 30% bolesnika razviti će značajan tjelesni invaliditet u periodu od 20 do 25 godina od početka bolesti. Dostupni imunomodulacijski lijekovi usporili su progresiju invaliditeta u ispitivanjima, no za sada nije poznato hoće li se ti isti učinci odražavati tijekom dužeg razdoblja.

Manje od 5-10% bolesnika s klinički blažim oblikom bolesti nema značajnu tjelesnu invalidnost niti nekoliko desetljeća nakon početka bolesti. Muški bolesnici s primarno-progresivnim oblikom bolesti imaju najgoru prognozu, s nepovoljnijim odgovorom na liječenje i brzom akumulacijom invalidnosti. Veća učestalost spinalnih lezija u primarno-progresivnom obliku je čimbenik koji utječe na brzi razvoj invaliditeta.

Očekivano trajanje života je neznatno skraćeno u oboljelih od multiple skleroze, a stopa preživljavanja je povezana s invaliditetom. Bolesnici obično umiru zbog sekundarnih komplikacija (50-66%), no uzroci također mogu biti primarne komplikacije, samoubojstvo ili uzroci nepovezani s bolešću (Luzzio, 2014).

1.7 Dijagnostika

Multiplu sklerozu nije lako dijagnosticirati. Ne postoji određeni test kojim bi se bolest mogla nepobitno dokazati, kao što ne postoji niti karakterističan simptom bolesti.

Jedna od glavnih obilježja multiple skleroze je diseminacija upalnih lezija SŽS-a u prostoru i vremenu. Da bi se postavila dijagnoza bolesti potrebni su podaci o barem dva klinička događaja i prisustvo najmanje dvije lezije u SŽS-u, pri čemu druga lezija ne mora biti klinički eksprimirana (Stojković, 2013).

Danas se dijagnoza bolesti prvenstveno bazira na anamnezi i obiteljskoj anamnezi, analizi evociranih moždanih potencijala (EMP), magnetskoj rezonanciji (MR) mozga i kralježničke moždine i analizi cerebrospinalnog likvora (CSL).

Analizom cerebrospinalnog likvora, u 75% bolesnika blago su povišeni limfociti, tipičan je nalaz plazma stanica (kojih nema u likvoru zdravih osoba), te umjereno povećanje proteina, osobito IgG, čije relativno povećanje među likvorskim proteinima upućuje na njegovo stvaranje u samom SŽS, što je karakteristično za multiplu sklerozu (Bošnjak Pašić, 2014).

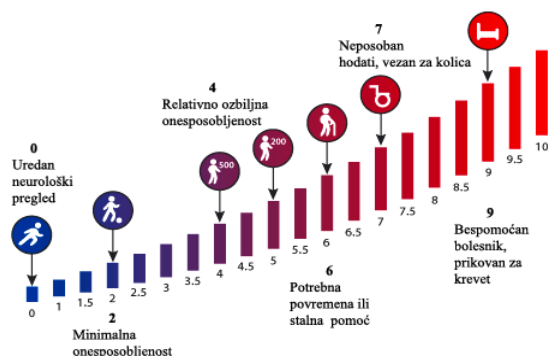
Evocirani potencijali su pokazatelji moždanog odgovora na neke poticaje. Evociranim moždanim potencijalima (vidni, slušni, somatosenzorni) ispituje se funkcija pogođenih putova i njima se može evidentirati prostorna razasutost lezija i dobiti jasniji uvid u tijek bolesti. Magnetskom rezonancijom se mogu vizualizirati područja upale i demijelinizacije u mozgu i kralježničkoj moždini, mjeriti njihova veličina i broj, procjenjivati svježina oštećenja.

Premda je uvriježeno shvaćanje multiple skleroze kao upalnog procesa, novija istraživanja ukazuju na neurodegenerativnu komponentu rano u tijeku bolesti, gdje veliku ulogu u dijagnostici ima pozitronska emisijska tomografija (PET). PET se također koristi u procjenjivanju aktivnosti bolesti, istraživajući aktivaciju mikroglia i upalu kao markere aktivnosti.

Cilj je što ranije dijagnosticirati bolest već u stadiju CIS-a, a to je omogućeno novim dijagnostičkim kriterijima tzv. Mc Donalds-ovim kriterijima iz 2010. godine (Bošnjak Pašić, 2014; Radolović-Prenc i sur., 2011).

1.8 Procjena oštećenja

U procjeni težine neurološkog ispada koristi se EDSS Kurtzke-ova ljestvica (engl. *Kurtzke Expanded Disability Status Scale*) (Slika 7).



Slika 7: EDSS Kurtzke-ova ljestvica (www.lamobiliteensepcacompte.ca)

Ljestvica ima 10 bodova, gdje 0 bodova upućuje na normalan neurološki status, dok 10 bodova označuje smrt zbog komplikacija bolesti. EDSS 1,0 do 4,5 odgovara bolesnicima s multiplom sklerozom koji su samostalno pokretni, dok EDSS od 5,0 do 9,5 govori o prisustvu poremećaja pokretljivosti. Donji dio ljestvice se obavezno određuje procjenom stupnja oštećenja u 8 funkcionalnih sustava (Kurtzke, 1983) (Tablica 2, Brinar i Petelin, 2003).

Tablica 2: Neurološki ispadi u određenim funkcionalnim sustavima

Funkcionalni sustav	Neurološki ispadi
Piramidni sustav	Pareze, paralize
Cerebralni sustav	Ataksija, intencijski tremor
Moždano deblo	Nistagmus, dizatrija, poteškoće gutanja
Senzorni sustav	Smanjen osjet, parestezije, disestezije
Stolica i mokrenje	Urgentna inkontinencija, retencija
Kognitivne i mnestičke funkcije	Emocionalna nestabilnost, simptomi demencije
Vid	Oštrina, skotomi
Ostalo	Svi ostali neurološki nalazi koji se opisuju uz multiplu sklerozu

1.9 Komorbiditeti

Fizički i mentalni komorbiditeti uobičajeni su u bolesnika s multiplom sklerozom i podaci ukazuju da su prisutni u oko 50% bolesnika (Marrie i sur., 2011). Također su često prisutni rizični faktori poput pušenja, kao i sklonost povećanoj tjelesnoj težini, odnosno pretilosti. Već prilikom dijagnosticiranja multiple skleroze, značajan udio bolesnika ima prisutne još neke druge bolesti. Ovi komorbiditeti i životne navike utječu na klinički fenotip, postavljanje dijagnoze (zakašnjela dijagnoza), progresiju invalidnosti i kvalitetu života (Marrie, Cohen i sur., 2015; Marrie i Horwitz, 2010).

Najčešće prisutni komorbiditeti u bolesnika s multiplom sklerozom su psihičke bolesti, bolesti srca i krvnih žila, metaboličke i autoimune bolesti (Fromont i sur., 2013).

Psihijatrijski poremećaji

Uz depresiju, koja se smatra jednim od mogućih simptoma bolesti, mogu se pojaviti i drugi psihički poremećaji poput velikog depresivnog poremećaja (uz povećani rizik od suicida), generaliziranog anksioznog poremećaja ili bipolarnog poremećaja. Također, povećana je sklonost uživanja u alkoholu i korištenja droga, što može pogoršati postojeće probleme bolesnika s multiplom sklerozom s obzirom da ove tvari mogu uzrokovati daljnje neurološko pogoršanje već ionako oštećenog SŽS-a, odnosno mogu stupati u opasne interakcije s lijekovima koji se koriste u liječenju bolesti (Chwastiak i Ehde, 2007).

Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja (primjerice, opstruktivna apneja u spavanju, nesanica) također su češći u bolesnika s multiplom sklerozom (Brass i sur., 2010).

Bolesti srca i krvnih žila, metaboličke bolesti

Komorbiditeti poput bolesti srca i krvnih žila (hipertenzija, ishemijska bolest srca, kongestivno zatajenje srca, ishemijski moždani udar, periferne vaskularne bolesti) i metaboličkih bolesti (hiperlipidemija, dijabetes, osteoporoza) mogu se objasniti činjenicom smanjene pokretljivosti bolesnika i njegovim životnim navikama. Kao što je već spomenuto, zabilježena je veća prevalencija pušenja, povećanje tjelesne težine i pretilosti koji sa sobom nose povećani rizik od navedenih oboljenja, a rizik je aditivan kada se pridruži smanjena fizička aktivnost, koja je često prisutna u bolesnika i u ranim fazama bolesti, kada onesposobljenost još uvijek nije značajno izražena (Marrie, Reider i sur., 2015). Bolesnici s multiplom sklerozom također imaju povećani rizik nastanka osteoporoze, koji se također može pripisati smanjenoj pokretljivosti. Zbog povećane krhkosti kostiju, povećan je rizik za prijeloma (Giovannoni i sur., 2012).

Autoimune bolesti

Najčešće autoimune bolesti u bolesnika s multiplom sklerozom su Hashimotov tiroiditis, psorijaza i upalna bolest crijeva i najvjerojatnije su posljedica genetske predispozicije obolijevanja od autoimunih bolesti (Berkovich i sur., 2011).

2 Cilj istraživanja

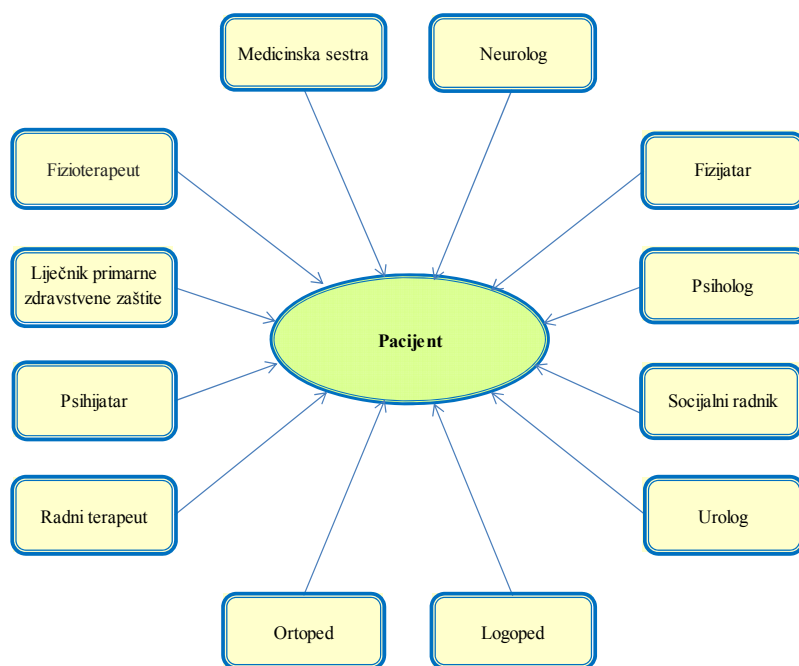
Iako za multiplu sklerozu još uvijek ne postoji lijek koji bi je mogao u potpunosti izliječiti, željeni terapijski ishod je usporavanje progresije bolesti te eliminacija/smanjenje simptoma koji se intenziviraju napredovanjem bolesti. Od iznimne je važnosti što ranije postavljanje dijagnoze i što raniji početak liječenja kako bi se odgodilo pogoršanje bolesti i invalidnost te poboljšala kvaliteta života oboljelih. Cilj ovog teorijskog rada je prikupiti podatke iz što većeg broja znanstvenih studija te opisati mogućnosti liječenja bolesnika oboljelih od multiple skleroze, s naglaskom na farmakološko djelovanje lijekova koji se koriste u liječenju osnovne bolesti (liječenje relapsa, dugotrajno preventivno liječenje) te lijekova korištenih u simptomatskoj terapiji.

3 Materijali i metode - Pristupi liječenju multiple skleroze

U liječenju multiple skleroze razlikujemo:

1. liječenje relapsa (egzacerbacija) bolesti,
2. dugotrajno preventivno liječenje usmjereno na usporenje napredovanja bolesti,
3. liječenje simptoma.

S obzirom da je bolest vrlo složenog karaktera, vrlo često je potrebno objediniti farmakološku i nefarmakološku terapiju. Preduvjet za povoljniji ishod liječenja je učinkovit multidisciplinarni pristup koji iziskuje timski rad stručnjaka raznih specijalnosti (Slika 8) uključenih u izradu terapijskog programa za pojedinog bolesnika.



Slika 8: Multidisciplinarni pristup liječenja multiple skleroze (Ross, 2013)

Prilikom odabira lijeka, liječnici moraju biti upoznati s njegovim koristima i rizicima. U cilju postizanja bolje suradljivosti i ustrajnosti u liječenju treba uzeti u obzir komorbiditete bolesnika, njegove sklonosti i stil života. Općenito možemo reći da ne postoji najbolje liječenje, već se ono mora prilagoditi pojedinačnom bolesniku (Lugaresi i sur., 2013).

Za postizanje optimalnih rezultata od iznimne je važnosti edukacija bolesnika. Edukacijom se povećava svijest o bolesti, njezinoj progresiji, znakovima i simptomima, trenutno dostupnom liječenju, važnosti adherencije i posljedicama nesuradljivosti, te može doprinijeti stvaranju pozitivnog stava i može utjecati na ishode liječenja (Ross, 2013).

3.1 Liječenje relapsa

Relaps je akutni napad koji nastaje upalom mijelina i za vrijeme kojeg dolazi do pojave simptoma bolesti. Simptomi ovise o mjestu zahvaćanja i stupnju upale mijelinske ovojnice u SŽS. Simptomi se mogu potpuno ili djelomično povući, bilo spontano ili liječenjem, nakon čega nastupa oporavak (remisija). Nakon određenog vremena dolazi do pojave novih egzacerbacija bolesti (relapsova) odnosno pojave novih simptoma ili se postojeći simptomi pogoršaju.

Recidivi često dovode do značajnih funkcionalnih oštećenja te posljedično do smanjenja kvalitete života. Iako obično slijedi period oporavka, simptomi nastali nakon relapsa mogu potrajati, akumulirati se i u konačnici dovesti do invalidnosti. S obzirom na njihovu nepredvidljivost, utjecaj na kliničku sliku i kvalitetu života, razumljivo je da bolesnici strahuju od ovog događaja. Vrlo je važno pravovremeno i učinkovito liječenje akutnih egzacerbacija, s obzirom da ovakav pristup pomaže bržem oporavku bolesnika, te odgađa progresiju bolesti i invalidnost (Berkovich, 2013).

Povijesno gledajući, prije nego što su se pojavili imunomodulacijski lijekovi, liječenje relapsa bio je ujedno i jedini pristup liječenja bolesti u cjelini (Berkovich, 2013). Danas u liječenju relapsa uglavnom koristimo protuupalne lijekove, prvenstveno kortikosteroide. Iako je liječenje kortikosteroidima velikim dijelom istisnulo primjenu drugih terapija, u slučaju da pacijenti ne reagiraju na liječenje kortikosteroidima ili u slučaju postojanja kontraindikacija za njihovu primjenu (primjerice aktivna upala, loše regulirana šećerna bolest ili psihoza), mogu se primijeniti i drugi oblici liječenja. Alternativne terapijske opcije uključuju intramuskularnu (i.m.) odnosno supkutanu (s.c.) primjenu adrenokortikotropnog hormona (ACTH, kortikotropin) i plazmaferezu. Opisana je i primjena intravenskih (i.v.) imunoglobulina (Damal i sur., 2013).

Kortikosteroidi i ACTH mogu ubrzati proces oporavka i skratiti trajanje relapsa. Međutim, oni nemaju utjecaja na pojavu novih relapsa ili, dugoročno gledajući, na progresiju bolesti.

3.1.1 Kortikosteroidi

Liječenje kortikosteroidima vrlo je učinkovito u upalnoj fazi bolesti i najčešće brzo dovodi do oporavka bolesnika. Prvi lijek izbora je i.v. primijenjen metilprednizolon. Najčešće se koristi u dozi od 500 do 1.000 mg dnevno u trajanju od 3 do 5 dana (tzv. pulsna terapija). Vrlo često, nakon završene pulsne terapije liječenje se nastavlja s peroralnom (p.o.) kortikosteroidnom terapijom (npr. prednizolon) s progresivnim smanjenjem doze, tzv. *taper* (Brinar i Petelin, 2003).

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja kortikosteroida u bolesnika s multiplom sklerozom je nejasan i postoji nekoliko mogućih mehanizama djelovanja kao što je smanjenje edema, stabiliziranje krvno-moždane barijere, smanjenje proizvodnje proupalnih citokina i induciranje apoptoze

limfocita T (Leary i sur., 2005). Za metilprednizolon je također opisano da neizravno smanjuje citotoksične učinke NO i TNF- α (Sloka i Stefanelli, 2005).

Nuspojave

Nuspojave povezane s primjenom kortikosteroida uključuju infekcije, hiperglikemiju, promjene raspoloženja (euforiju, psihozu), gastrointestinalne simptome, poremećaje okusa, nesanicu, povećanje tjelesne težine, edem i hipertenziju. Mogući dugoročni učinci uključuju osteoporozu, kataraktu, glaukom, razvoj Cushingoidnog stanja, imunosupresiju i poremećaje elektrolita. U rijetkim slučajevima bolesnici mogu razviti avaskularnu osteonekrozu (Ross i sur., 2013).

3.1.2 Adrenokortikotropni hormon (ACTH)

U liječenju akutnih egzacerbacija, ACTH se obično daje s.c. ili i.m. u dozi od 80 jedinica dnevno tijekom 5 dana (Ross i sur., 2013).

Mehanizam djelovanja

ACTH je agonist u melanokortinskom (MC) sustavu, i između ostalog, stimulira proizvodnju kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. Melanokortini su obitelj peptida koji uključuju ACTH i druge MC peptide. ACTH i MC reguliraju procese koji su od značaja za multiplu sklerozu; reguliraju protuupalne i imunomodulacijske funkcije u koje su uključeni limfociti, makrofagi, simpatički živčani sustav, a također smanjuju razinu proupalnih citokina (Berkovich i Agius, 2014). To upućuje da mehanizam djelovanja ACTH ne uključuje samo indirektne učinke steroida, već i izravne protuupalne i imunomodulacijske učinke putem melanokortinskog sustava (Ross i sur., 2013).

Nuspojave

Profil nuspojava ACTH uglavnom je sličan profilu kortikosteroida, a uključuje zadržavanje tekućine, promjene u toleranciji glukoze, povišenje krvnog tlaka, promjene ponašanja i

raspoloženja, povećan apetit i porast tjelesne težine. ACTH može imati blaže učinke na kost i manji rizik nastanka avaskularne osteonekroze (Ross i sur., 2013).

3.1.3 Plazmafereza

Plazmafereza (izmjena krvne plazme) u liječenju multiple skleroze ne smatra se opće prihvaćenim načinom liječenja. Međutim, plazmafereza se preporuča u bolesnika kod kojih nije došlo do poboljšanja usprkos terapiji imunosupresivnim lijekovima, te u onih bolesnika u kojih je potrebno smanjiti dozu kortikosteroida kako bi se izbjegle komplikacije koje mogu nastati zbog dugotrajne terapije (Kes i Bačić, 2000).

3.1.4 Imunoglobulini

Činjenica je da postoje bolesnici u kojih nije došlo do oporavka unatoč primjeni kortikosteroidne terapije odnosno ACTH. Kod ovih bolesnika u pokušaju liječenja akutnih egzacerbacija ispituju se i druge metode liječenja, između ostalog, i primjena i.v. imunoglobulina (IVIG). Za sada još uvijek nema dovoljno čvrstih dokaza koji bi podržali njihovu uporabu u liječenju relapsa te su potrebna daljnja ispitivanja (Goodin i sur., 2002). Iako postoje anegdotska zapažanja o korisnim učincima IVIG, većina objavljenih kliničkih studija nije imala dovoljno dokaza koji bi jasno potvrdili njihovu učinkovitost u liječenju akutne faze bolesti. Kontroverzna je činjenica da su se IVIG obično davali nakon primjene i.v. metilprednizolona. Ovakvim pristupom liječenja onemogućuje se procjena učinaka IVIG, s obzirom da se ne mogu isključiti odgođeni učinci metilprednizolona, međusobno preklapanje učinaka oba lijeka kao ni moguće prikrivanje učinka samog IVIG (Berkovich, 2013). U literaturi se uglavnom opisuje primjena IVIG u dozi od 0,4 g/kg dnevno kroz 5 dana (Elovaara i sur., 2011; Bošnjak-Pasić i sur., 2009). Najznačajnije nuspojave uključuju glavobolju, groznicu, drhtanje, crvenilo lica, bol u leđima i anafilaktički šok. Nuspojave koje

su povezane s dozom lijeka uključuju hematološke reakcije (neutropenija, limfopenija ili povećana viskoznost plazme), kožne nuspojave (npr. osip, ekcem, urtikarija), aseptični meningitis i tubularno oštećenje bubrega (Bošnjak-Pasić i sur., 2009).

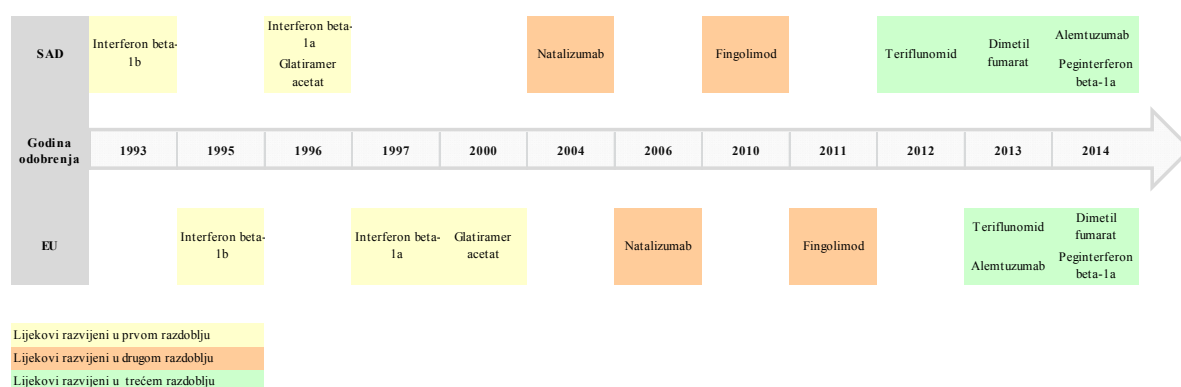
3.2 Dugotrajno preventivno liječenje bolesti

Lijekovi za dugotrajno preventivno liječenje multiple skleroze (DMD ili DMT, engl. *Disease Modifying Drugs/Therapy*) usmjereni su na patofiziološke procese koji karakteriziraju bolest. To su imunomodulacijski lijekovi koji mijenjaju prirodni tijek bolesti, a osnovni cilj im je smanjiti učestalost akutnih nastupa neuroloških ispada. S dugotrajnim preventivnim liječenjem započinje se u fazi remisije čim je moguće ranije. Na taj se način smanjuje broj relapsa i usporava progresija bolesti, te se odgađa razvoj druge, degenerativne faze bolesti.

Retrospektivno, moguće je razlikovati tri razdoblja razvoja lijekova odobrenih za dugotrajno preventivno liječenje multiple skleroze. Imunomodulacijski lijekovi razvijeni u prvom razdoblju (1993.-2003.) uključuju tri formulacije interferona beta te glatiramer acetat. U ovom razdoblju došlo je do vrlo važnih spoznaja poput činjenice da se tijekom multiple skleroze može mijenjati liječenjem, da se učinci liječenja mogu pratiti magnetskom rezonancijom, te da rana dijagnoza bolesti sa što ranijim početkom liječenja u konačnici dovodi do povoljnijeg tijeka i ishoda bolesti. Drugo razdoblje (2003.-2009.) okarakterizirano je pojavom selektivnih imunosupresivnih lijekova - monoklonskog protutijela natalizumaba i fingolimoda. U trećem razdoblju (od 2009.) koje traje i danas odobrena su 2 lijeka za oralnu primjenu - teriflunomid i dimetil fumarat, te monoklonsko protutijelo alemtuzumab i peginterferon beta-1a (pegilirani oblik interferona beta-1a). Slika 9 kronološki prikazuje vrijeme odobrenja imunomodulacijskih lijekova namijenjenih liječenju multiple skleroze u Europskoj uniji (EU)

i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) od strane nadležnih regulatornih agencija, Europske agencije za lijekove (EMA, engl. *European Medicines Agency*) i Američke Agencije za hranu i lijekove (FDA; engl. *Food and Drug Administration*).

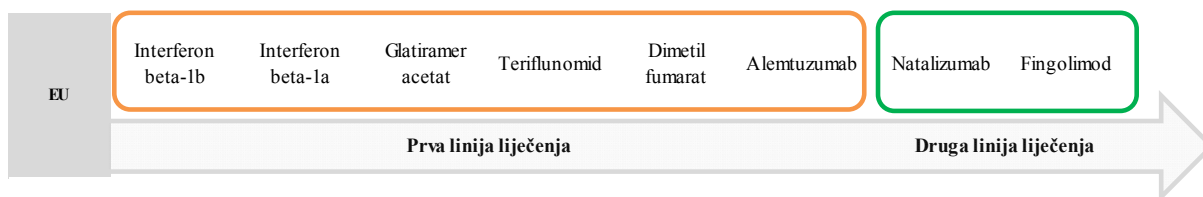
Učinkovitost velikog broja molekula u liječenju multiple skleroze još se uvijek ispituje, dok se neki lijekovi poput rituksimaba, daklizumaba, okrelizumaba ili lakvinimoda nalaze u završnim fazama razvoja (Ransohoff i sur., 2015).



Slika 9: Kronološki prikaz imunomodulacijskih lijekova odobrenih za liječenje multiple skleroze (www.ema.europa.eu, www.accessdata.fda.gov)

Dugotrajno preventivno liječenje obično započinje lijekovima koji imaju najbolji omjer koristi i rizika (Lugaresi i sur., 2013). Kao prva linija liječenja najčešće se koriste interferon beta-1a (s.c., i.m.), interferon beta-1b (s.c.) i glatiramer acetat (s.c.), te potom teriflunomid i dimetil fumarat (lijekovi za p.o. primjenu) i alemtuzumab (i.v.). Kod bolesnika koji ne reagiraju na prvu liniju potrebno je primijeniti drugu liniju liječenja (p.o. fingolimod, i.v. natalizumab) (Slika 10). Ukoliko bolesnici ne odgovore na prvu ili drugu liniju liječenja, mogu se primijeniti lijekovi (nespecifični imunosupresivi) poput ciklofosfamida ili mitoksantrona koji su primarno indicirani za liječenje malignih oboljenja ili autoimunih bolesti i uglavnom nisu odobreni za liječenje multiple skleroze, te se koriste *off-label* kod bolesnika s visokom aktivnošću bolesti (Lugaresi i sur., 2013; Tullman, 2013). Neki ih autori

uvrštavaju u treću liniju liječenja (Río i sur., 2011; Confavreux, 2011). Ovi lijekovi imaju izraženije imunosupresivno djelovanje i vrlo često veću toksičnost.



Slika 10: Prva i druga linija liječenja u Europskoj uniji (www.ema.europa.eu)

Važno je istaknuti da uspješnost dugotrajnog preventivnog liječenja multiple skleroze ovisi o obliku i težini bolesti. Od osobitog značaja je karakter početne faze bolesti (relapsno-remitirajući ili progresivni) kao i smjer razvoja bolesti (relapsno-remitirajući, sekundarno ili primarno-progresivni). Kao što je navedeno u uvodnom poglavlju ovog rada, postoje 4 glavna oblika multiple skleroze: RRMS, SPMS, PPMS i PRMS. Iako se sva četiri oblika bolesti pogoršavaju s vremenom i mogu dovesti do invalidnosti, glavnu razliku među njima čini prisutnost odnosno odsutnost relapsa. S obzirom da trenutačno dostupni imunomodulacijski lijekovi djeluju u fazi akutnog pogoršanja bolesti (relaps) smanjujući upalni proces, u ovom trenutku nije jasno mogu li ovi lijekovi ikako utjecati i na progresivne oblike bolesti bez prisutnog relapsa.

U Europskoj uniji lijekovi odobreni za dugotrajno preventivno liječenje multiple skleroze uglavnom su indicirani za liječenje relapsnih oblika bolesti s najviše farmakoterapijskih opcija za RRMS. Primjena interferona beta-1b odobrena je u liječenju SPMS-a. Budući da nema dovoljno dokaza o uspješnosti preventivnog liječenja ostalih oblika bolesti, ono ostaje problematično i uglavnom se svodi na simptomatsku terapiju. U pokušaju liječenja PRMS-a korišteni su interferoni beta, mitoksantron i drugi antineoplastici, kao i ostali lijekovi s djelovanjem na imunološki sustav. U liječenju PPMS, lijekovi nisu pokazali učinkovitost (Feinstein i sur., 2015; Diseasedex, 2014).

3.2.1 Imunomodulacijski lijekovi odobreni u liječenju multiple skleroze

U ovom poglavlju obrađuju se lijekovi namijenjeni dugotrajnom preventivnom liječenju multiple skleroze koji su i odobreni u toj indikaciji od strane regulatornih tijela.

U tablici 3 navode se djelatne tvari, odobrene indikacije, način primjene i preporučeno doziranje, dok je u nastavku rada detaljniji opis pojedinačnih lijekova.

Tablica 3: Lijekovi za dugotrajno preventivno liječenje multiple skleroze odobreni u EU

Linija liječenja	Djelatna tvar	Zaštićeni naziv lijeka®	Odobrena indikacija	Način primjene	Preporučeno doziranje
Prva linija liječenja	Interferon beta-1b	Betaferon; Extavia	CIS, RRMS, SPMS	s.c.	250 µg svaki drugi dan
	Interferon beta-1a	Avonex	CIS, relapsni oblici MS	i.m.	30 µg jednom tjedno
		Rebif	Relapsni oblici MS	s.c.	44 µg tri puta tjedno; 22 µg tri puta tjedno (kod bolesnika koji ne podnose višu dozu)
	Peginterferon beta-1a	Plegridy	RRMS	s.c.	125 µg svaka 2 tjedna
	Glatiramer acetat	Copaxone	CIS, RRMS	s.c.	20 mg jednom dnevno; 40 mg tri puta tjedno
	Teriflunomid	Aubagio	RRMS	p.o.	14 mg jednom dnevno
	Dimetil fumarat	Tecfidera	RRMS	p.o.	Početna doza 120 mg dva puta dnevno; nakon 7 dana doza održavanja 240 mg dva puta dnevno

Linija liječenja	Djelatna tvar	Zaštićeni naziv lijeka®	Odobrena indikacija	Način primjene	Preporučeno doziranje
	Alemtuzumab	Lemtrada	RRMS (kada je bolest aktivna)	i.v.	2 ciklusa liječenja: početni ciklus - 12 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana i sljedeći ciklus (12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja) 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana
Druga linija liječenja	Natalizumab	Tysabri	Visoko aktivna RRMS	i.v.	300 mg svaka 4 tjedna
	Fingolimod	Gilenya	Visoko aktivna RRMS	p.o.	0,5 mg jednom dnevno

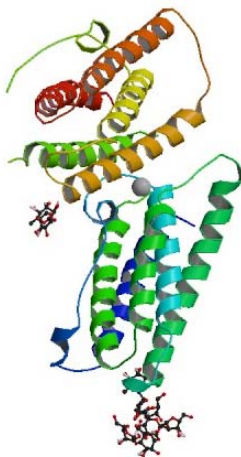
3.2.1.1 Interferon beta 1a/1b

Interferoni (INF) pripadaju skupini prirodnih proteina koje stvaraju eukariotske stanice (Du Pasquier i sur., 2014) (Slika 11). Oni su citokini koji posreduju u antivirusnim, antiproliferativnim i imunomodulirajućim aktivnostima (Platanias, 2005). Imaju molekularnu težinu od 15.000 do 21.000 daltona. Razlikuju se tri glavne skupine interferona: alfa, beta i gama. Interferoni alfa i beta svrstavaju se u skupinu interferona tipa I, a interferon gama u skupinu interferona tipa II.

Interferoni se koriste u liječenju multiple skleroze već dvadesetak godina i vrlo često su prvi izbor u liječenju bolesnika. Bilo da su proizvedeni tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama sisavaca (npr. IFN β -1a) ili dobiveni bakterijskom fermentacijom (npr. IFN β -1b), koriste se u liječenju relapsnih oblika multiple skleroze i CIS-a (Du Pasquier i sur., 2014). Interferon beta-1b se primjenjuje i kod bolesnika sa SPMS-om s aktivnom bolešću što se

dokazuje relapsima. Od 2014. godine odobren je peginterferon beta-1a (konjugat interferona beta-1a s metoksipolietilenglikolom), koji je također indiciran u liječenju RRMS-a (Hoy, 2015).

Načini primjene (s.c. ili i.m.), preporučene doze (30 µg do 250 µg), odnosno učestalost doziranja (svaki drugi dan do svaka dva tjedna) ovise o vrsti proizvoda (Tablica 3).



Slika 11: Struktura interferona beta-1b (www.drugbank.ca)

Mehanizam djelovanja

Točan mehanizam djelovanja interferona u liječenju multiple skleroze nije još potpuno razjašnjen. Interferoni ostvaruju svoje biološko djelovanje vezanjem za specifične receptore na površini stanice. Smatra se da najvjerojatnije uzrokuju promjene u signalnim putovima koje su posljedica njihovog vezanja za interferonski receptor tipa I što rezultira pleiotrofnim transkripcijskim učincima. Interferoni imaju izravne i neizravne učinke na limfocite, mogu utjecati na širenje određenih vrsta stanica poput stanica NK i regulacijskih limfocita T, inhibirati stimulacijski kapacitet i sekreciju iz limfocita B i inflamason. Interferoni također izravno utječu na odgovor CD8⁺ limfocita T (stanice koje dominiraju u oštećenjima koja se javljaju u multiploj sklerozi i povezane su s trajnim neurološkim deficitima). Interferon-beta povećava proizvodnju protuupalnih citokina poput IL-10, a suprimira proizvodnju proupalnih

citokina poput TNF- α , što se može pripisati njegovom izravnom djelovanju na CD4⁺ limfocite T i mijeloidne stanice preko interferonskog receptora tipa I, iako se smatra da terapijskom učinku doprinosi djelovanje i na druge vrste stanica imunološkog sustava.

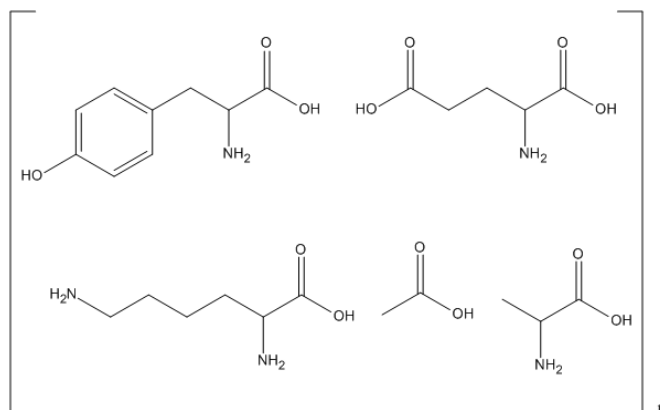
Izravan utjecaj interferona-beta na SŽS je ograničen. Mozak je djelomično izoliran krvno-moždanom barijerom od stanica imunološkog sustava, te nije ustanovljeno kolike doze interferona su nužne za postizanje fiziološki potrebnih koncentracija lijeka u likvoru. Moguće je da interferon prelazi krvno-moždanu barijeru na mjestima upale, kao što je moguće da su učinci na SŽS posljedica inhibicije prelaska upalnih stanica kroz krvno-moždanu barijeru (Du Pasquier i sur., 2014).

Nuspojave

Iako terapija interferonima-beta može uzrokovati brojne nuspojave, općenito se dobro podnose (Du Pasquier i sur., 2014). Najčešće zabilježene nuspojave su limfopenija, reakcije na mjestu primjene, astenija, simptomi slični gripi, glavobolja, povećan tonus mišića, menstrualni poremećaji i prolazne laboratorijske abnormalnosti (Lam i sur., 2008). Moguć je razvoj različitih autoimunih reakcija, sindroma povećane propustljivosti kapilara, anafilaktičkog šoka i trombotičko-trombocitopeničke purpure (TPP) (Walther i Hohlfeld, 1999). Kontraindicirani su u bolesnika s prethodnim ili postojećim depresivnim poremećajima, posebice u onih sa suicidalnim idejama, jer je zamijećena povezanost primjene ovog lijeka s depresijom. Mogu se razviti serumska neutralizirajuća protutijela na interferon-beta. Premda klinički značaj indukcije protutijela nije u potpunosti jasan, njihov razvoj povezan je s rezistencijom na liječenje i posljedično može smanjiti učinkovitost lijeka (Du Pasquier i sur., 2014).

3.2.1.2 Glatiramer acetat

Glatiramer acetat, polimer L-glutamatne kiseline, L-alanina, L-tirozina i L-lizina (Slika 12), je polipeptid koji ima strukturne sličnosti s bazičnim mijelinskim proteinom. Ima prosječnu molekularnu težinu od 5.000 do 9.000 daltona.



Slika 12: Struktura glatiramer acetata

Poput interferona, dostupan je na tržištu već gotovo dva desetljeća, te je vrlo često alternativa terapiji interferonima. Lijek je indiciran u liječenju bolesnika s CIS-om koji su visokorizični za razvoj klinički jasne multiple skleroze (CDMS, engl. *Clinically Definite Multiple Sclerosis*), te u oboljelih od RRMS-a (Carter i Keating, 2010). Primjenjuje se s.c. u dozi od 20 mg jedanput na dan ili u dozi od 40 mg čime se omogućava doziranje od tri puta tjedno.

Mehanizam djelovanja

Mehanizmi kojima glatiramer acetat ostvaruje svoje djelovanje u bolesnika s multiplom sklerozom nisu u potpunosti rasvijetljeni. Budući da se pokazao učinkovitim u eksperimentalnom alergijskom encefalomijelitisu koji se koristi kao životinjski model multiple skleroze, smatra se da svojim djelovanjem modificira imunološke procese odgovorne za nastanak ove bolesti (La Mantia i sur., 2010).

Djelotvornost glatiramer acetata može biti posljedica preusmjerenja limfocitne populacije iz proupalne (Th1) u protuupalnu (Th2). Reaktivirane Th2 stanice prelaze krvno-moždanu

barijeru i povećavaju izlučivanje suprimirajućih (protuupalnih) citokina te smanjuju inflamatornu aktivnost unutar SŽS, procesom „pričuvne“ supresije (poznato pod imenom *bystander* supresija). U različitim studijama glatiramer acetat je povećao razinu/ekspresiju protuupalnih citokina IL-10 i IL-4, te smanjio razine proupalnih TNF i IL-12. Zbog nedostatka farmakokinetičkih podataka u ljudi, ne zna se prolazi li lijek krvno-moždanu barijeru.

Rastući broj dokaza upućuje na to da glatiramer acetat ima „proširen“ imunomodulacijski učinak na stanice urođenog (nespecifičnog) i stečenog (specifičnog) imunološkog sustava. Zabilježeno je da glatiramer acetat posreduje u modulaciji antigen predočnih stanica poput monocita i dendritičnih stanica (APCs, engl. *Antigen-Presenting Cells*), subpopulacije CD4⁺ pomagačkih T limfocita, subpopulacije CD8⁺ T limfocita, ekspresije transkripcijskog faktora FOXP3⁺ na regulacijskim T limfocitima, stanica NK te da ima utjecaj na proizvodnju antitijela iz plazma stanica. Dodatno, novija istraživanja ukazuju kako glatiramer acetat može poboljšati učinke regulacijskih B limfocita, s recipročnim smanjenjem ekspresije proupalnih citokina. Opisano je i da tijekom primjene glatiramer acetata može doći do oslobađanja neurotrofičnog čimbenika moždanog porijekla (BDNF, engl. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) posredstvom limfocita T (Du Pasquier i sur., 2014; Tullman, 2013; Ziemssen i Schrempf, 2007).

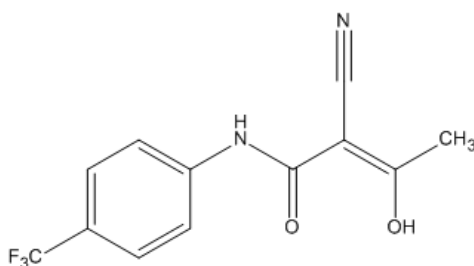
Nuspojave

Najčešće nuspojave uključuju reakcije na mjestu injektiranja poput eritema, boli, otekline, hematoma ili svrbeža. Lipoatrofija i nekroza na mjestu primjene injekcije javljaju se rjeđe. Najčešća sistemska reakcija povezana s barem jednim od sljedećih simptoma: vazodilatacija, bol u prsištu, dispneja, palpitacije ili tahikardija, opisana je kao neposredna post-injekcijska reakcija (IPIR, engl. *Immediate Post-Injection Reaction*). Do ove reakcije može doći vrlo brzo

nakon primjene lijeka, a većina navedenih simptoma je kratkotrajna i povlači se spontano bez posljedica. Glatiramer acetat je daleko najsigurniji lijek za MS na tržištu. Međutim, u slučaju nastanka lipoatrofije ili potkožnih čvorića, lokalna reakcija ne samo da uzrokuje bolno injektiranje, već sprječava apsorpciju, što može dovesti do gubitka učinkovitosti (Lugaresi i sur., 2013). Rijetko su zabilježene konvulzije i alergijske reakcije.

3.2.1.3 Teriflunomid

Teriflunomid (Slika 13) je aktivni metabolit leflunomida, lijeka odobrenog za liječenje reumatoidnog artritisa (Palmer, 2010) 1998. godine. U 2012. godini, teriflunomid je odobren za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze. Lijek se primjenjuje oralno, u dozi od 14 mg jednom dnevno. U Europskoj uniji odobren je za korištenje u prvoj liniji liječenja.



Slika 13: Struktura teriflunomida

Mehanizam djelovanja

Teriflunomid je lijek s antiproliferacijskim i protuupalnim učincima. Točan mehanizam kojim ostvaruje svoj terapijski učinak u liječenju multiple skleroze nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da selektivno i reverzibilno inhibira mitohondrijski enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHO-DH) potrebnog za *de novo* sintezu pirimidina. Na taj način teriflunomid smanjuje proliferaciju stanica koje se dijele i kojima je *de novo* sinteza pirimidina potrebna za njihovu diobu. Inhibiranjem DHO-DH (što posljedično dovodi do smanjene sinteze DNK), teriflunomid inhibira proliferaciju T i B limfocita, i suprimira proizvodnju protutijela na

periferiji. Stanice koje ne ovise o aktivnosti DHO-DH poput stanica hematopoetskog sustava u velikoj su mjeri zaštićene, što posljedično smanjuje mogućnost za značajnu citopeniju. Smanjena dostupnost pirimidina može utjecati na sintezu fosfolipida i glikozilaciju proteina u stanicama imunološkog sustava čime se smanjuje stvaranje lipidnih glasnika i remeti funkcija molekula na površini stanica. Stoga možemo reći da teriflunomid može otežati aktivaciju limfocita T na više načina.

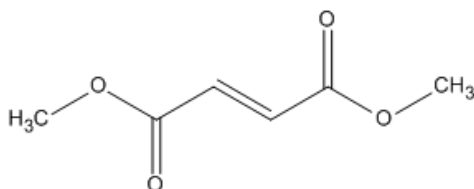
Također postoje dokazi da teriflunomid blokira aktivaciju TNF- α djelujući na transkripcijski nuklearni faktor kappa B (NF- κ B, protein ključan za transkripciju gena koji kodiraju brojne proupalne molekule), inhibira adhezijske molekule i matriksne metaloproteinaze, narušava međudjelovanje T limfocita i predočnih stanica te prijenos signala u kojem sudjeluju integrini za vrijeme aktivacije limfocita T (Du Pasquier i sur., 2014; Gold i Wolinsky, 2011; Markotić i Cvetko Krajinović, 2011).

Nuspojave

Najčešće nuspojave teriflunomida su povišenje jetrenih enzima (prvenstveno vrijednosti alanin aminotransferaze), proljev, mučnina, gripa, alopecija i periferna neuropatija. Većina ovih nuspojava je ovisna o dozi i rijetko uzrokuju prekid liječenja. Često je prijavljeno povišenje krvnog tlaka, smanjenje broja neutrofila/limfocita i kožne reakcije, stoga se kao mjera opreza preporuča praćenje mogućih znakova bolesti jetre, kontrola krvne slike i provjera krvnog tlaka. Posebno je naglašen potencijalni rizik od teratogenih učinaka. Teriflunomid je kontraindiciran tijekom trudnoće, a žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju. Zbog produljenog poluvijeka (vrijeme polueliminacije od oko 18 dana), u slučaju trudnoće tijekom liječenja, nužno je pokrenuti postupak ubrzane eliminacije lijeka (Kim i sur., 2015; Sweetman i sur., 2015). Može se razmotriti ubrzana eliminacija lijeka kolestiraminom ili medicinskim ugljenom (Gold i Wolinsky, 2011).

3.2.1.4 Dimetil fumarat

Dimetil fumarat (BG-12) je metilni ester fumarne kiseline (Slika 14). Već od 1958. godine esteri fumarne kiseline uspješno se koriste u terapiji psorijaze (Ruggieri i sur., 2014; Roll i sur., 2007). S obzirom na sličnost upalne kaskade koja nastaje u psorijazi i multiploj sklerozi, pretpostavilo se da bi esteri fumarne kiseline mogli imati korisno djelovanje na autoimune bolesti SŽS, odnosno na multiplu sklerozu kao prototip upalnih autoimunih bolesti SŽS. Ova pretpostavka je potvrđena nakon što je došlo do stabilizacije i olakšanja simptoma multiple skleroze u bolesnika koji su istodobno liječili psorijazu oralnim fumaratom (Ruggieri i sur., 2014).



Slika 14: Struktura dimetil fumarata

Dimetil fumarat je odobren za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze 2013. godine. Primjenjuje se peroralno. Početna doza od 120 mg dva puta dnevno se nakon tjedan dana povećava na 240 mg dva puta na dan, koja je ujedno i doza održavanja. U Europskoj uniji dimetil fumarat je odobren za korištenje u prvoj liniji liječenja.

Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim dimetil fumarat ostvaruje terapijsko djelovanje u multiploj sklerozi još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da lijek modulira funkcije različitih stanica uključenih u imunološki odgovor. Lijek djeluje protuupalno smanjujući broj limfocita i remećenjem stanične migracije. Smanjenje broja cirkulirajućih limfocita povezano je s preusmjeravanjem imunoreakcija iz Th1 u Th2 tip te povećanjem proizvodnje IL-4, IL-5 i IL-10 koji induciraju apoptozu aktiviranih T limfocita. Ograničavanje stanične migracije

pripisuje se podreguliraciji unutarstanične adhezijske molekule-1 (ICAM-1, engl. *Intercellular Adhesion Molecule-1*), vaskularne stanične adhezijske molekule-1 (VCAM-1, engl. *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) i E-selektina (također nazvan CD62E, adhezijska molekula na endotelnim stanicama krvnih žila), koji utječu na prijelaz aktiviranih T limfocita preko krvno-moždane barijere.

Dimetil fumarat također ima ulogu u neuroprotekciji. Pretklinički podaci ukazuju da dimetil fumarat i njegov primarni metabolit, monometil fumarat, uzrokuju farmakodinamske učinke prvenstveno aktivacijom signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2 (engl. *Erythroid 2 [NF-E2]-Related Factor 2*). Pokazalo se da dimetil fumarat potiče ekspresiju o Nrf2 ovisnih antioksidativnih gena (npr. aktivacija ovog puta regulira NAD(P)H:kinon reduktazu i povećava koncentraciju glutaciona, važnog antioksidansa koji smanjuje stanično oštećenje) (Kim i sur., 2015; Ruggieri i sur., 2014).

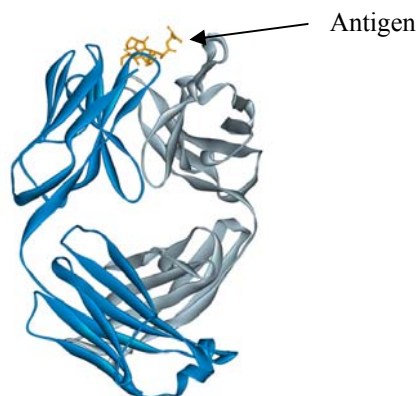
Nuspojave

Najčešće nuspojave su crvenilo uz osjećaj vrućine i gastrointestinalne smetnje poput proljeva, mučnine i boli u trbuhu. One su ujedno i jedne od najčešće prijavljenih nuspojava koje su dovele do prekida liječenja (Du Pasquier i sur., 2014). Obično se javljaju na početku terapije, ali se mogu nastaviti povremeno javljati i tijekom kasnijeg liječenja. Mogu se ublažiti privremenim smanjenjem doze (na 120 mg dva puta na dan) ili uzimanjem lijeka uz obrok. Dimetil fumarat može smanjiti broj limfocita, te je stoga potrebno kontrolirati krvnu sliku prije samog liječenja i ponoviti pretragu za vrijeme liječenja.

3.2.1.5 Alemtuzumab

Alemtuzumab (Campath-1H) je humanizirano monoklonsko protutijelo dobiveno rekombinantnom DNK tehnologijom. Alemtuzumab je IgG1-kapa protutijelo s humanim

varijabilnim okvirom i konstantnim regijama te komplementarnim određenim regijama štakorskog monoklonskog protutijela (Slika 15).



Slika 15: Struktura alemtuzumaba (<https://en.wikipedia.org>)

Molekula je prvobitno razvijena i odobrena u liječenju kronične limfocitne leukemije B stanica te se lijek neko vrijeme koristio *off-label* u liječenju multiple skleroze. Nakon obećavajućih rezultata u provedenim kliničkim ispitivanjima, 2013. godine alemtuzumab je odobren za liječenje bolesnika s RRMS-om kada je bolest aktivna.

U liječenju multiple skleroze primjenjuje se kao i.v. infuzija u dva ciklusa liječenja: početni ciklus - 12 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana (ukupna doza 60 mg) i sljedeći ciklus - 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza 36 mg) 12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja (Fernandez, 2014).

Mehanizam djelovanja

Alemtuzumab se veže na CD52, antigen na površini stanica, prisutan u većoj mjeri na T i B limfocitima. Djeluje putem stanične citolize ovisne o protutijelima. Precizan mehanizam kojim lijek ostvaruje svoje terapijske učinke u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen. Ispitivanja ukazuju na učinke na limfocite, uključujući promjene u broju, udjelima i svojstvima nekih podskupina limfocita, povećanje udjela podskupina regulacijskih T limfocita i memorijskih T i B limfocita. Alemtuzumab također ima prolazne učinke na komponente

urođenog imuniteta (tj. neutrofile, makrofage, stanice NK) (Du Pasquier i sur., 2014; Fernandez, 2014; Azzopardi i Coles, 2011).

Nuspojave

Alemtuzumab može izazvati reakcije vezane za infuziju poput osipa, glavobolje, sindroma nalik gripi ili prolaznog povrata simptoma bolesti, koje se lako kontroliraju primjenom kortikosteroida, antihistaminika i paracetamola. Česte su blage do umjerene infekcije dišnog i mokraćnog sustava. Ozbiljne oportunističke infekcije su rijetke. Najznačajnije nuspojave su autoimune bolesti, poput imune trombocitopenijske purpure (zbog ove nuspojave lijek je bio privremeno povučen s tržišta), poremećaji štitnjače (hipertireoza, hipotireoza, Basedowljeva bolest), hemolitička anemija ili nefropatija (bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu). Budući da autoimune reakcije mogu nastati i nakon primjene lijeka, važna je kontrola krvne slike i funkcija štitnjače nekoliko godina nakon prestanka liječenja (Lugaresi i sur., 2013).

3.2.1.6 Natalizumab

Natalizumab (Slika 16) je rekombinantno humanizirano protutijelo proizvedeno u mišjoj staničnoj liniji tehnologijom rekombinantne DNK (Du Pasquier i sur., 2014).

Indiciran je u liječenju visoko aktivnog relapsno-remitirajućeg oblika multiple skleroze. Koristi se kao druga linija liječenja u bolesnika koji ne odgovaraju na prvu liniju ili u bolesnika s teškom, brzo napredujućom bolesti. Primjenjuje se u dozi od 300 mg u obliku i.v. infuzije svaka četiri tjedna.



Slika 16: Struktura natalizumaba (www.drugbank.ca)

Mehanizam djelovanja

Natalizumab selektivno inhibira adhezijske molekule vezanjem za $\alpha 4$ -podjedinicu ljudskih integrina koja je izrazito prisutna na površini svih leukocita osim neutrofila. Lijek se specifično veže za integrine $\alpha 4\beta 1$ koji posreduju u migraciji T limfocita u SŽS stupajući u interakciju s ligandima u izvanstaničnom matriksu. Natalizumab sprječava interakciju integrina s receptorom, VCAM-1 i adhezijskim molekulama-1 MadCAM-1 (engl. *Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1*), prisutnima na endotelnim stanicama krvnih žila. U normalnim uvjetima VCAM-1 nije eksprimiran u parenhimu mozga. Međutim, na mjestima upale dolazi do njegove ekspresije. VCAM-1 se veže s integrinom $\alpha 4\beta 1$ što rezultira adhezijom i prodorom leukocita u parenhim mozga i početkom upalnog procesa u SŽS. Vežući se za integrin $\alpha 4\beta 1$ natalizumab sprječava njegovu interakciju s VCAM-1. Natalizumab također sprječava interakciju integrina $\alpha 4\beta 7$ s adhezijskim molekulama-1 MadCAM-1. Prekid ovih molekulskih interakcija onemogućuje prijelaz mononuklearnih leukocita preko endotela u SŽS. Na ovaj način natalizumab može potisnuti upalni proces i stvaranje lezija na oboljelom mjestu i inhibirati daljnji prodor imunih stanica u upaljena tkiva. Natalizumab također može spriječiti postojeću upalu u SŽS uzrokovanu leukocitima već prisutnim u SŽS inhibiranjem interakcije između leukocita koji eksprimiraju $\alpha 4$ i proteina u

izvanstaničnom matriksu poput osteopontina i fibronektina (Nicholas i sur., 2014; McCormack, 2013; Bielekova i Becker, 2010; Hutchinson, 2007).

Nuspojave

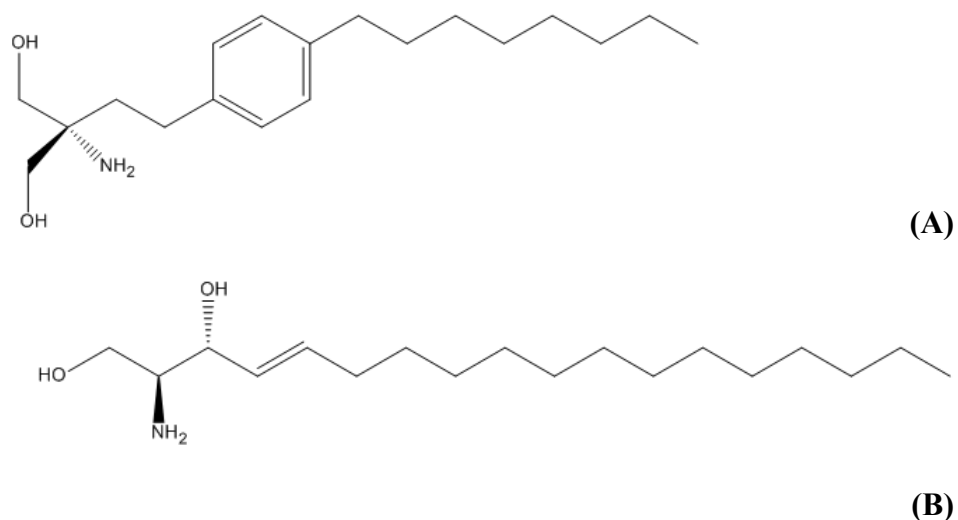
Natalizumab najčešće izaziva reakcije vezane za infuziju uključujući glavobolju, omaglicu, umor, mučninu, urtikariju i tresavicu. Reakcije preosjetljivosti uglavnom se javljaju tijekom primjene infuzije do jedan sat nakon završetka davanja infuzije. Razvoj protutijela na natalizumab može uzrokovati značajno smanjenje djelotvornosti lijeka i povećanu učestalost reakcija preosjetljivosti (Sweetman i sur., 2015). Uporaba natalizumaba je povezana s povećanim rizikom od infekcija i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Rizik od PML se povećava trajanjem liječenja i ukoliko je bolesnik prethodno primao imunosupresivnu terapiju (Gold i sur., 2007). Upalni sindrom imunološke rekonstitucije se pojavljuje kod gotovo svih bolesnika liječenih natalizumabom s PML-om nakon prekida primjene ili uklanjanja lijeka (npr. izmjenom plazme). U slučaju značajnog oštećenja jetre potrebno je prekinuti liječenje (Sweetman i sur., 2015). Lijek je kontraindiciran za primjenu zajedno s interferonima-beta i glatiramer acetatom.

3.2.1.7 Fingolimod

Fingolimod je prvi lijek za oralnu primjenu odobren za liječenje multiple skleroze. Derivat je miriocina (metabolit gljive askomicete *Isaria sinclairii*) koji se koristi u orijentalnoj medicini i poznat je po svojim protuupalnim svojstvima (Kim i sur., 2015; Du Pasquier i sur., 2014). Fingolimod je strukturno sličan sfingozinu (Slika 17), važnom sastojku stanične membrane (Willis i Cohen, 2013), lipofilniji je od sfingozina što je posljedica prisutnosti aromatskog prstena u strukturi fingolimoda (di Nuzzo i sur., 2014).

U Europskoj uniji fingolimod je odobren u drugoj liniji liječenja kao monoterapija u bolesnika s visoko aktivnim relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze. Preporučena doza lijeka je

0,5 mg jednom dnevno. Obzirom na njegovu izravnu aktivnost u SŽS-u, otvara se mogućnost liječenja oblika multiple skleroze bez prisutnog relapsa, posebice PPMS-a ili SPMS-a. Lijek je trenutno u postupku ispitivanja u bolesnika s PPMS-om (Chun i Brinkmann, 2011).



Slika 17: Fingolimod (A) i sfingozin (B)

Mehanizam djelovanja

Fingolimod ima izravne učinke na imunološki i živčani sustav preko sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora i to ga čini jedinstvenim među ostalim lijekovima koji se trenutno koriste u liječenju multiple skleroze (Chun i Brinkmann, 2011). Fingolimod je prolijek; metabolizira se pomoću sfingozin kinaze u aktivni metabolit fingolimod fosfat koji je modulator S1P receptora. Postoji barem 5 podtipova S1P receptora, S1P1 do S1P5, a na četiri od spomenutih se veže fingolimod fosfat. Ovi receptori se nalaze na mnogim stanicama koje sudjeluju u biološkim procesima važnim za multiplu sklerozu. S1P1 igra ključnu ulogu u imunološkom sustavu obzirom da regulira izlazak limfocita iz limfnog tkiva u cirkulaciju. Fingolimod fosfat najprije aktivira limfocite preko S1P1 receptora visokim afinitetom vezanja, a potom izaziva prilagodbu naniže S1P1 receptora (funkcionalni antagonizam) koja ima za posljedicu smanjeni izlazak limfocita iz limfnih čvorova. Na taj način fingolimod dovodi do

preraspodjele, a ne do deplecije limfocita. Ova preraspodjela smanjuje infiltraciju patogenih limfocita u SŽS i njihovo sudjelovanje u razvoju upale i oštećenju živčanog tkiva. Fingolimod lako prelazi krvno-moždanu barijeru i također se može vezati za S1P1 receptore na živčanim stanicama u SŽS. Pokazalo se da S1P receptori u SŽS utječu na staničnu proliferaciju, morfologiju i migraciju (di Nuzzo i sur., 2014; Du Pasquier i sur., 2014; Tullman, 2013; Cohen i Chun, 2011; Chun i Hartung, 2010).

Nuspojave

Najznačajnije nuspojave uključuju promjene u laboratorijskim parametrima (limfopenija, povišenje jetrenih enzima), bradikardiju na početku liječenja ili usporavanje atrioventrikularnog (AV) provođenja, makularni edem, infekcije, promjene krvnog tlaka, kašalj, dispneju, bol u leđima, glavobolju, gripu i proljev (Willis i Cohen, 2013). Srčani poremećaji (bradikardija u većini slučajeva unutar 6 sati od prve primjene lijeka, AV blok prvog ili drugog stupnja) su posljedica modulacije S1PR1 i S1PR3 na miocitima pretklijetke (Tanasescu i sur., 2014).

Sažetak I. Glavni mehanizmi djelovanja i najčešće nuspojave lijekova odobrenih za dugotrajno liječenje multiple skleroze (Tablica 4).

Tablica 4: Karakteristike lijekova odobrenih u preventivnom liječenju multiple skleroze

Djelatna tvar	Glavni mehanizam djelovanja	Najčešće nuspojave
Interferon beta-1a/b	Povećava proizvodnju protuupalnih citokina i inhibira stvaranje proupalnih citokina. Smanjuje prelazak upalnih stanica kroz krvno-moždanu barijeru.	Simptomi slični gripi, glavobolja, reakcije na mjestu primjene, povišenje jetrenih enzima. Najčešći razlozi prekida liječenja: simptomi slični gripi i depresija.

Djelatna tvar	Glavni mehanizam djelovanja	Najčešće nuspojave
Glatiramer acetat	<p>Sintetički protein strukturne sličnosti s bazičnim mijelinskim proteinom.</p> <p>Povećava proizvodnju protuupalnih citokina i inhibira stvaranje proupalnih citokina.</p>	<p>Reakcije na mjestu primjene, vazodilatacija, osip, dispneja, bol u prsištu (nije srčanog podrijetla).</p> <p>Najčešći razlozi prekida liječenja: reakcije na mjestu primjene, dispneja, urtikarija, vazodilatacija i alergijske reakcije.</p>
Teriflunomid	Inhibira dihidroorotat dehidrogenazu, mitohondrijski enzim potreban za <i>de novo</i> sintezu pirimidina koji ima citostatički učinak na proliferaciju T i B limfocita.	<p>Povišenje vrijednosti alanin aminotransferaze, alopecija, proljev, mučnina, simptomi slični gripi i parestezija.</p> <p>Alopecija je najčešći razlog prekida liječenja.</p>
Dimetil fumarat	Smatra se da su neuroprotektivni učinci (uz protuupalne učinke) najvjerojatnije posljedica aktivacije signalnog puta nuklearnog transkripcijskog faktora Nrf2.	<p>Crvenilo uz osjećaj vrućine, bol u trbuhu, proljev, mučnina.</p> <p>Gastrointestinalne smetnje, crvenilo uz osjećaj vrućine i povišene jetrenih aminotransferaza su najčešći razlozi prekida liječenja.</p>
Alemtuzumab	<p>Monoklonsko protutijelo koje veže antigen CD52, protein na površini stanice, koji se u velikoj mjeri nalazi na površini T i B limfocita.</p> <p>Učinci putem deplecije i repopulacije limfocita.</p>	Osip, glavobolja, vrućica, infekcije dišnog sustava.
Natalizumab	Monoklonsko protutijelo koje se specifično veže za integrin $\alpha\beta 1$ i sprječava prijelaz limfocita preko krvno-moždane barijere.	<p>Glavobolja, umor, artralgiya, infekcije mokraćnog i donjeg dijela dišnog sustava, gastroenteritis, vaginitis, depresija, bol u ekstremitetima, nelagoda u trbuhu, proljev i osip.</p> <p>Najčešći razlozi prekida liječenja: urtikarija i alergijske reakcije.</p>

Djelatna tvar	Glavni mehanizam djelovanja	Najčešće nuspojave
Fingolimod	Modulacijom S1P receptora sprečava izlazak limfocita iz limfnih čvorova i na taj način dovodi do njihove preraspodjele. Smanjuje infiltraciju limfocita u SŽS.	Glavobolja, simptomi slični gripi, proljev, bol u leđima, povišenje jetrenih enzima, kašalj i bradikardija na početku liječenja. Najčešći razlog prekida liječenja je povišenje serumskih transaminaza.

3.2.2 Nespecifični imunosupresivi

Imunosupresivni lijekovi i citostatici korišteni su dugi niz godina *off-label* u liječenju multiple skleroze. Nažalost, njihovu potencijalnu korist vrlo često ograničavaju ozbiljne sistemske nuspojave poput povećanog rizika od malignih bolesti ili oportunističkih infekcija. Kao što je već spomenuto, ovi lijekovi koriste se u bolesnika kod kojih prva odnosno druga linija liječenja nisu postigli zadovoljavajuće učinke, ne podnose nastale nuspojave ili ukoliko je potrebno intenziviranje terapije.

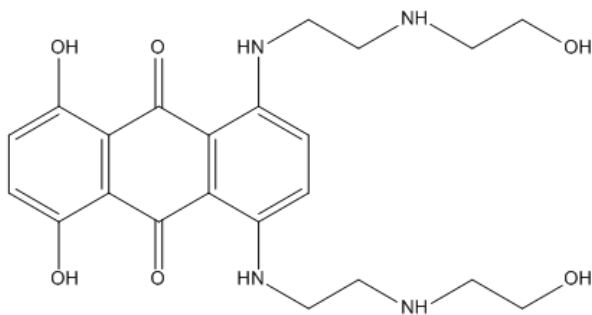
Nespecifični imunosupresivi najčešće korišteni u liječenju multiple skleroze su mitoksantron, ciklofosfamid, azatioprin, mikofenolat mofetil i metotreksat.

3.2.2.1 Mitoksantron

Mitoksantron (Slika 18) je citostatik koji pripada skupini antraciklina i strukturno je sličan doksorubicinu.

Najčešće se koristi kod metastatskog karcinoma dojke, akutne mijeloične leukemije i ne-Hodgkinovog limfoma, te u liječenju karcinoma prostate, jajnika i jetre. U liječenju bolesnika s multiplom sklerozom, mitoksantron se primjenjuje za smanjenje neuroloških smetnji i učestalosti relapsa. U SAD-u je odobren za liječenje SPMS-a, PRMS-a i RRMS-a (Diseasedex, 2014). Preporuke za liječenje multiple skleroze mitoksantronom razlikuju se između pojedinih zemalja, no najčešće se koriste dva režima liječenja: i.v. mitoksantron u

dozi od 12 mg/m² površine tijela svaka 3 tjedna u periodu od 2 godine ili i.v. mitoksantron u dozi od 20 mg u kombinaciji s 1 g metilprednizolona svaka četiri tjedana tijekom šest mjeseci. Treba izbjegavati prekoračenje kumulativne doze od 120-140 mg/m² (Bašić Kes i sur., 2012).



Slika 18: Struktura mitoksantrona

Mehanizam djelovanja

Mitoksantron ostvaruje citotoksično djelovanje prvenstveno umetanjem između lanaca (interkalacijom) u DNK i inhibicijom enzima topoizomeraze II. DNK topoizomeraze su ubikvitarni enzimi koji imaju ključnu ulogu u održavanju topologije DNK. One reguliraju stvaranje i raspletanje superzavojnica DNK čineći privremene rezove u dvostrukoj uzvojnici (Knežević Štromar, 2013). Mitoksantron inhibira topoizomerazu II stvarajući lomove stručaka u spirali DNK. Njegovo djelovanje nije specifično za određenu fazu staničnog ciklusa, ali je najaktivniji u kasnoj S fazi ciklusa (Sweetman i sur., 2015).

Mitoksantron ostvaruje imunosupresivne učinke smanjujući broj B limfocita, blokirajući funkciju pomagačkih T limfocita i povećavajući aktivnost supresivskih T limfocita (Martinelli Boneschi i sur., 2013).

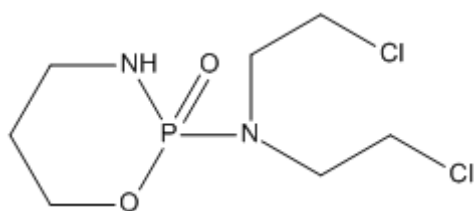
Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave uključuju mučninu i povraćanje, alopeciju, infekcije (osobito infekcije mokraćnog i dišnog sustava), trombocitopeniju, anemiju, povećanje jetrenih enzima

i amenoreju. Upotreba mitoksantrona ograničena je zbog njegove kardiotoksičnosti i rizika od nastanka leukemija (prvenstveno akutne mijeloične leukemije). Među najznačajnijim kardiovaskularnim događajima ubrajaju se smanjena istisna (ejekcijska) frakcija lijeve klijetke (LVEF, engl. *Left Ventricular Ejection Fraction*) i kongestivno zatajenje srca. Prijavljeni su slučajevi kardiotoksičnosti i nakon primjene kumulativnih doza manjih od 100 mg/m^2 . Na temelju dosadašnjeg iskustva, smatra se da kumulativna doza lijeka manja od 60 mg/m^2 bitno ne povećava rizik od nastanka akutne mijeloične leukemije. S obzirom na mogućnost nastanka vrlo ozbiljnih nuspojava, nužan je dodatni oprez od samog početka liječenja mitoksantronom pa i do nekoliko godina nakon završetka liječenja uz redovite preglede srca i praćenje kompletne krvne slike (Lugaresi i sur., 2013; Castro-Borrero i sur., 2012).

3.2.2.2 Ciklofosfamid

Ciklofosfamid (Slika 19) je alkilirajući citostatik iz grupe oksazafosforina i po kemijskom sastavu sličan je dušikovom plikavcu (iperitu). Ciklofosfamid je prolijek i aktivira se u jetri mikrosomalnim enzimima te se smatra jednim od najjačih imunosupresivnih lijekova (Chighizola i sur., 2011).



Slika 19: Struktura ciklofosfamida

Ciklofosfamid se uglavnom koristi za liječenje malignih oboljenja (leukemija, limfoma, metastazirajućih i nemetastazirajućih malignih solidnih tumora), autoimunih bolesti i kao imunosupresivno liječenje prilikom transplantacije organa (Sweetman i sur., 2015).

U liječenju multiple skleroze koristi se preko 40 godina (Elkhalifa i Weiner, 2010) premda nije odobren u toj indikaciji od strane vodećih regulatornih agencija (EMA, FDA). Zbog toksičnih učinaka na mokraćni mjehur i povećanog rizika od malignih bolesti, njegova uporaba ograničena je na teže oblike RRMS-a i početne oblike SPMS-a kada niti jedna druga terapija nije dala zadovoljavajući rezultat.

Bolesnici s agresivnim oblikom multiple skleroze trebali bi primati dozu od 50 mg/kg/dan tijekom četiri uzastopna dana. Postoje i protokoli prema kojima se ciklofosfamid primjenjuje u obliku pulsne terapije mjesečno ili svaka 3 mjeseca (Bašić Kes i sur., 2012). Ciklofosfamid se obično daje p.o. ili i.v. injekcijom (Sweetman i sur., 2015).

Mehanizam djelovanja

Citotoksični učinak ciklofosfamida je posljedica interakcije alkilirajućih metabolita i DNK. Alkilacija rezultira unakrsnim povezivanjem DNK, što sprječava umnažanje stanice te dolazi do stanične smrti (Elkhalifa i Weiner, 2010). Ciklofosfamid se najvjerojatnije upliće u S ili G2 fazu staničnog ciklusa (Kanno i sur., 2009).

Imunosupresijski učinak postiže se ometanjem djelovanja T i B limfocita. Lijek također ima selektivne učinke na imunološki sustav koji su važni u liječenju multiple skleroze, a koji se ostvaruju potiskivanjem djelovanja IL-12 i Th1 te pojačavanjem Th2/Th3 odgovora (Weiner i Cohen, 2002). S obzirom da ciklofosfamid prelazi krvno-moždanu barijeru, pretpostavlja se da je moguće lokalno protuupalno djelovanje u SZS-u (Elkhalifa i Weiner, 2010).

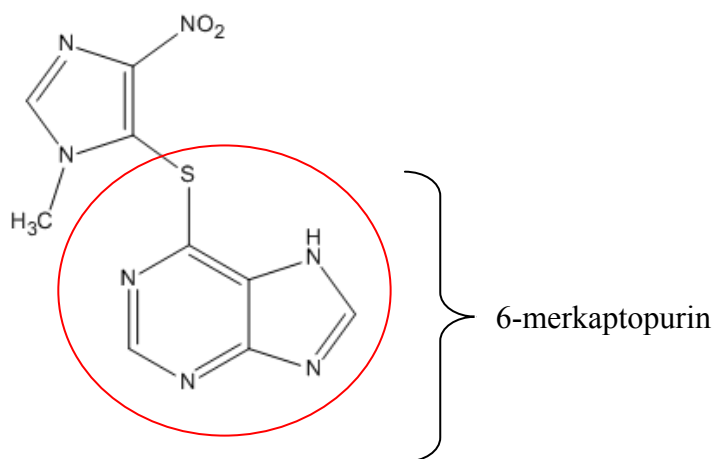
Nuspojave

Najčešće prijavljeni neželjeni učinci su alopecija, mučnina i povraćanje, prolazna mijelosupresija, amenoreja, oligospermija/azoospermija i hemoragični cistitis. Ciklofosfamid također može povećati rizik od infekcija (Lugaresi i sur., 2013). Kao i kod svih citotoksičnih terapija, liječenje ciklofosfamidom povećava rizik nastanka tumora. Rizik od malignih

oboljenja raste s dozom, te se ne preporuča kumulativna doza lijeka veća od 80-100 g (otprilike 50 i.v. doza po 1.000 mg/m²) (Elkhalifa i Weiner, 2010). Povećana je opasnost od pojave karcinoma mokraćnog sustava, koji se može razviti i do 17 godina nakon što je liječenje ciklofosfamidom završeno. Premda su podaci o upotrebi ciklofosfamida u trudnica ograničeni, istraživanjima na životinjama utvrđena je teratogenost, tako da se primjena lijeka mora prekinuti prije planirane trudnoće (Lugaresi i sur., 2013).

3.2.2.3 Azatioprin

Azatioprin (Slika 20) je imidazolski derivat 6-merkaptopurina, u kojeg se pretvara metabolizmom u organizmu. Ubraja se u skupinu antimetabolita s imunosupresivnim djelovanjem (Castro-Borrero i sur., 2012).



Slika 20: Struktura azatioprina

Lijek je indiciran za primjenu u poboljšanju preživljenja transplantiranih organa, te u liječenju autoimunih i upalnih bolesti (Sweetman i sur., 2015). U mnogim se zemljama azatioprin koristi u liječenju RRMS-a već gotovo tri desetljeća (Massacesi i sur., 2014). Premda se široko propisivao za liječenje multiple skleroze sve do 1990. godine, lijek danas ima ograničenu primjenu zbog povećanog rizika od malignih bolesti. Budući da azatioprin

smanjuje učestalost relapsa bolesti, smatra se odgovarajućom terapijom u bolesnika s češćim akutnim pogoršanjima bolesti koji zahtijevaju primjenu kortikosteroida (Casetta i sur., 2009; Massacesi i sur., 2005).

Uobičajena doza za liječenje bolesnika s multiplom sklerozom je 1-3 mg/kg dnevno p.o. (Bašić Kes i sur., 2012). Preporuka je da kumulativna doza lijeka ne prelazi 600 g zbog povećanog rizika od malignih bolesti (Castro-Borrero i sur., 2012).

Mehanizam djelovanja

Azatioprin ima citotoksične i imunosupresivne učinke. Djeluje kao antagonist purina ometajući funkciju endogenih purina. Azatioprin inhibira *de novo* sintezu purina (Kopjar i sur., 2010). Citotoksični učinak posljedica je ometanja biosinteze nukleinskih kiselina (DNK i RNK) što dovodi do poremećene proizvodnje proteina (Bardek i sur., 2007).

Azatioprin ima širok spektar kratkoročnih i dugoročnih učinaka na imunološki sustav (Bateman, 2010). Smanjuje proliferaciju T i B limfocita (Bašić Kes i sur., 2012), no selektivniji je za limfocite T (Castro-Borrero i sur., 2012). Suprimira djelovanje stanica NK (Bashir i Whitaker, 1998). Reverzibilno smanjuje broj monocita u cirkulaciji i tkivima, ometa sintezu imunoglobulina (IgM, IgG), narušava odgovor limfocita B ovisnih o pomagačkim limfocitima T, smanjuje funkciju supresivskih T limfocita i proizvodnju IL-2. Inhibirajući Rac1 (trifosfatni vezujući protein na limfocitu T koji sudjeluje u prijenosu signala za aktivaciju T limfocita) aktivira apoptozu putem površinskih Fas staničnih receptora (Bateman, 2010).

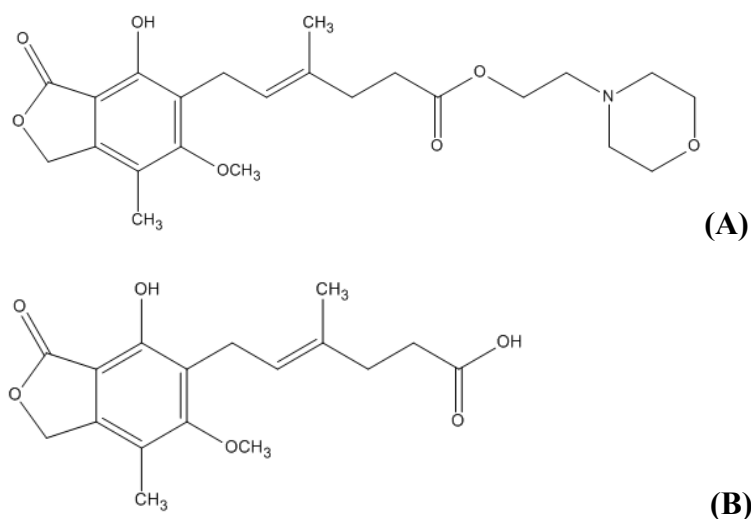
Nuspojave

Azatioprin može uzrokovati depresiju koštane srži koja je proporcionalna dozi i općenito reverzibilna. Najčešće se radi o leukopeniji, ali povremeno može doći do nastanka anemije i trombocitopenije, dok su rijetki slučajevi agranulocitoze, pancitopenije i aplastične anemije.

Bolesnici s nasljednim nedostatkom enzima tiopurin-metiltransferaze (TPMT) mogu biti osobito osjetljivi na mijelosupresivno djelovanje lijeka. Imunosupresija može biti povezana s povećanim rizikom nastanka neoplazmi poput limfoma ili raka kože (Sweetman i sur., 2015). Rizik od nastanka karcinoma je povezan s trajanjem liječenja i kumulativnom dozom lijeka (La Mantia i sur., 2007). Azatioprin također može izazvati kolestazu i oštećenje jetre. Ostali štetni učinci povezani s liječenjem uključuju gastrointestinalne poremećaje, reverzibilnu alopeciju i osip, bolove u mišićima i zglobovima, pneumonitis, pankreatitis i reakcije preosjetljivosti (Sweetman i sur., 2015).

3.2.2.4 Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil je ester mikofenolne kiseline (izolirana iz plijesni *Penicillium stoloniferum*) (Sweetman i sur., 2015). Djeluje kao antimetabolit i spada u skupinu selektivnih imunosupresiva. On je prolijek, koji se brzo metabolizira do aktivnog metabolita - mikofenolne kiseline (Slika 21) (Castro-Borrero i sur., 2012; Ransom, 1995).



Slika 21: Struktura mikofenolat mofetila (A) i mikofenolne kiseline (B)

Mikofenolat se primjenjuje u kombinaciji s drugim imunosupresivima za profilaksu odbacivanja transplantata. Također je raširena njegova primjena u različitim autoimunim bolestima i imunološki posredovanim upalnim stanjima (Sweetman i sur., 2015). U liječenju bolesnika s RRMS-om najčešće se koristi doza od 1.000 mg dva puta dnevno, no da bi se mogla bolje ocijeniti djelotvornost i sigurnost lijeka u bolesnika s multiplom sklerozom potrebno je napraviti opsežna klinička ispitivanja (Castro-Borrero i sur., 2012).

Mehanizam djelovanja

Mikofenolna kiselina je jak, nekompetitivni i reverzibilan inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze i inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida. Kako je proliferacija limfocita T i B primarno ovisna o *de novo* sintezi purina (druge vrste stanica mogu koristiti pomoćne putove), citostatski učinci mikofenolne kiseline izraženiji su na limfocitima nego na drugim stanicama. Ovo ujedno predstavlja glavni mehanizam imunosupresivnog djelovanja lijeka (Castro-Borrero i sur., 2012; Allison i Eugui, 2000; Ransom, 1995).

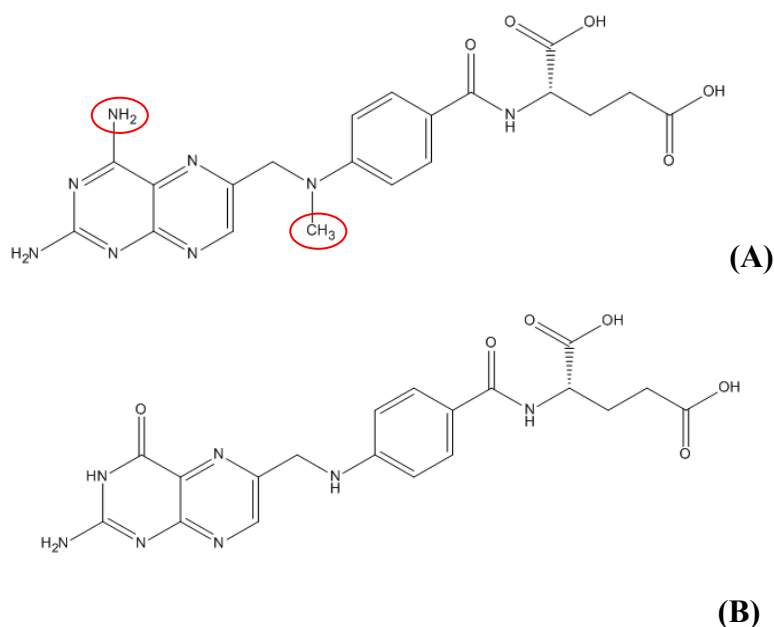
Studije na životinjama pokazuju da lijek usmjerava imunoreakcije iz odgovora Th1 prema odgovoru Th2 (protuupalni ishod), podregulira glavni kompleks gena tkivne podudarnosti (MHC, engl. *Major Histocompatibility Complex*) tipa II, kemokine i adheziju molekula važnih u razvoju upale. Lijek prolazi krvno-moždanu barijeru i postoji mogućnost da ima neuroprotektivne učinke povisujući razinu BDNF (Bašić Kes i sur., 2012).

Nuspojave

Najčešće nuspojave uključuju hipertenziju, bol u leđima i trbuhu, povraćanje, proljev, mučninu, povišenje transaminaza, anksioznost i tremor. Ozbiljne nuspojave uključuju gastrointestinalno krvarenje, trombocitopeniju, karcinom kože, oportunističke infekcije i PML. Povećana osjetljivost na infekcije i rizik od razvoja limfoma može biti posljedica imunosupresije (Castro-Borrero i sur., 2012).

3.2.2.5 Metotreksat

Metotreksat je antimetabolit, antagonist folne kiseline (Slika 22). Lijek se najčešće koristi za liječenje reumatoidnog artritisa, teških oblika psorijaze, akutne limfoblastične leukemije, meningealne leukemije i drugih malignih bolesti (Sweetman i sur., 2015). U nedostatku dovoljno dokaza o stvarnoj učinkovitosti metotreksata u liječenju multiple skleroze, većina autora ne preporučuje njegovu uporabu u progresivnim oblicima MS-a i RRMS-a (Castro-Borrero i sur., 2012). Stoga korištenje metotreksata treba ograničiti na bolesnike kod kojih drugi imunomodulacijski lijekovi nisu bili učinkoviti (Lugaresi i sur., 2013).



Slika 22: Struktura metotreksata (A) i folne kiseline (B)

Mehanizam djelovanja

Unutar stanice folna kiselina se reducira do tetrahidrofolata (THF) pomoću enzima dihidrofolat reduktaze. Metotreksat kompetitivno inhibira enzim dihidrofolat reduktazu i na taj način blokira sintezu THF koji je potreban za sintezu purina i pirimidina, i posljedično za

formiranje DNK i RNK. Glavni učinak metotreksata usmjeren je na S fazu staničnog ciklusa (Sweetman i sur., 2015).

Nuspojave

Dugotrajno davanje metotreksata može dovesti do ozbiljnih nuspojava poput fibroze jetre, poremećaja dišnog sustava, mijelotoksičnosti, nefrotoksičnosti, te kožnih reakcija. U slučaju proljeva i ulceroznog stomatitisa treba prekinuti terapiju kako bi se smanjio rizik od nastanka hemoragijskog enteritisa i smrtnog ishoda zbog intestinalne perforacije. Tijekom liječenja moguć je razvoj oportunističkih infekcija (Lugaresi i sur., 2013). Folinatna kiselina se koristi za zaštitu normalnih stanica od toksičnih učinaka metotreksata (Sweetman i sur., 2015).

3.2.3 Liječenje multiple skleroze u trudnoći i tijekom dojenja

Multipla skleroza je bolest od koje najčešće obolijevaju žene u reproduktivnoj životnoj dobi. Bolest ne utječe na plodnost žene, na tijek trudnoće niti na porođaj, ne povećava rizik od spontanih pobačaja, kongenitalnih anomalija ili komplikacija u trudnoći (Alwan i Sadovnick, 2012; Abramsky, 1994). S druge strane, fiziološke promjene u trudnoći imaju povoljan utjecaj na aktivnost bolesti. U trudnoći se broj relapsa smanjuje, osobito u drugom i trećem tromjesečju. Rizik od novog relapsa povećava se u poslijeporođajnom razdoblju (Abramsky, 1994).

Premda danas postoje imunomodulacijski lijekovi različitih mehanizama djelovanja i sigurnosnih profila, niti jedan od njih nije izričito odobren za uporabu u trudnoći (Coyle, 2014). Pacijenticama s multiplom sklerozom uglavnom se preporuča prekid terapije imunomodulacijskim lijekovima prije začeća (Lu i sur., 2013; Whipple Guthrie, 2007).

Za imunomodulacijske lijekove starije generacije (interferone, glatiramer acetat) sve je više dokaza o relativnoj sigurnosti primjene tijekom trudnoće (Amato i Portaccio, 2015).

Prema mišljenju nekih kliničara, smatra se opravdanim nastaviti terapiju glatiramer acetatom ili interferonom beta za vrijeme trudnoće kod žena s teškim ili izrazito aktivnim oblikom bolesti (Coyle, 2014; Lu i sur., 2013). Informacije o primjeni natalizumaba i fingolimoda su ograničene. Dok se fingolimod dovodi u vezu s povećanim rizikom od malformacija, učinci natalizumaba u trudnica trebaju se još utvrditi. Primjena teriflunomida je kontraindicirana u trudnoći zbog jasno dokazane toksičnosti za fetus. U žena koje žele zatrudnjeti treba prekinuti primjenu teriflunomida, a preporučuje se primijeniti postupak ubrzane eliminacije lijeka kako bi se što prije postigla koncentracija manja od 0,02 mg/l (pri toj koncentraciji ne očekuje se rizik za plod). Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost dimetil fumarata i alemtuzumaba, no podaci o njihovoj primjeni u trudnica i dalje su ograničeni. Imunosupresivi mitoksantron i ciklofosfamid mogu uzrokovati reproduktivnu toksičnost i neplodnost u oba spola (Tablica 5).

Svi spomenuti lijekovi trebali bi se izbjegavati tijekom dojenja budući da je za jednu skupinu lijekova dokazano izlučivanje u majčino mlijeko, dok za drugu skupinu taj podatak nije poznat, no usprkos tomu, ne mogu se isključiti rizici za dojenče (Amato i Portaccio, 2015).

Tablica 5: Učinci lijekova za liječenje multiple skleroze na plodnost, trudnoću i dojenje

Lijek	Plodnost	Trudnoća	Dojenje
Interferon beta	Nema utjecaja.	Izlaganje je povezano s nižom porođajnom težinom i duljinom, te prijevremenim porodom.	Nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko; prijelaz bi mogao biti ograničen molekularnom težinom.
Glatiramer acetat	Nema utjecaja.	Nema većih rizika povezanih s primjenom u trudnoći.	Nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko; prijelaz bi mogao biti ograničen molekularnom težinom.

Lijek	Plodnost	Trudnoća	Dojenje
Natalizumab	Smanjenje plodnosti u životinjskim ispitivanjima; nema podataka u ljudi.	Ograničeni podaci u trudnica; prijavljene su hematološke promjene, niža porođajna težina i duljina, rizik od malformacija i pobačaja.	Izlučuje se u majčino mlijeko.
Fingolimod	Nema utjecaja.	Ograničeni podaci u trudnica; rizik od malformacija i pobačaja.	Izlučuje se u mlijeku ženki štakora.
Teriflunomid	Nema utjecaja.	Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost za embrio pri dozama koje su bile unutar raspona doza koje se primjenjuju za liječenje u ljudi.	Izlučuje se u mlijeku ženki štakora.
Dimetil fumarat	Nema utjecaja.	Ograničeni podaci u trudnica.	Nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko.
Alemtuzumab	Nema utjecaja.	Ograničeni podaci u trudnica; zabilježene su bolesti štitnjače i malformacije.	Izlučuje se u mlijeku ženki miševa.
Mitoksantron	Prijavljene su amenoreja i prolazna azospermija.	Ograničeni podaci u trudnica; rizik od malformacija.	Izlučuje se u majčino mlijeko.
Ciklofosfamid	Prijavljene su amenoreja i azospermija.	Ograničeni podaci u trudnica; rizik od malformacija.	Izlučuje se u majčino mlijeko.

3.2.4 Primjena lijekova za dugotrajno preventivno liječenje u djece i adolescenata

Multipla skleroza u dječjoj populaciji je rijetka, ali se ne razlikuje značajno od bolesti odrasle dobi – slična je klinička prezentacija, laboratorijski nalazi i rezultati drugih pretraga. Tijek bolesti može biti progresivan i praćen relapsima i recidivima kao i u odrasloj dobi. Kao i kod

odraslih bolesnika, tijek i ishod bolesti je povoljniji ako se bolest ranije dijagnosticira (Kukuruzović i sur., 2013).

Većina lijekova za dugotrajno preventivno liječenje bolesti nije odobrena za primjenu u djece ili adolescenata s obzirom da nisu provedena randomizirana klinička ispitivanja na toj populaciji bolesnika. Liječenje pedijatrijske populacije uglavnom se temelji na podacima dobivenim iz kliničkih ispitivanja provedenim na odraslima i na malim retrospektivnim, opservacijskim studijama. U posljednje vrijeme sve je veći broj studija koje procjenjuju primjenu imunomodulacijskih lijekova u djece, no zbog nedostatka službenih odobrenja od strane regulatornih tijela, uglavnom se koriste *off-label* u toj populaciji.

Liječenje lijekovima koji modificiraju bolest treba započeti odmah nakon postavljene dijagnoze. Liječenje se obično započinje prvom linijom (glatiramer acetat, interferon beta), a u slučaju neadekvatnog odgovora poput proboja bolesti ili nemogućnosti kontrole nuspojava, treba uzeti u obzir prelazak na drugi lijek odnosno drugu liniju liječenja (Narula i sur., 2015; Pena i Lotze, 2013). Akutna pogoršanja liječe se kortikosteroidima. Preporuka je i.v. metilprednizolon u dozi od 10-30 mg/kg/dan (maksimalno 1.000 mg/dan) kroz 3-5 dana. U slučaju neučinkovitosti, potrebno je primijeniti i.v. imunoglobuline ili izmjenu krvne plazme (Narula i sur., 2015; Pena i Lotze, 2013; Patel i sur., 2009).

Podaci ukazuju da oko 40% pedijatrijskih bolesnika s multiplom sklerozom prekida liječenje zbog netolerancije, toksičnosti, perzistirajućih relapsa ili nesuradljivosti, što dodatno naglašava potrebu za razvoj novih terapija i provođenje ispitivanja u ovoj populaciji (Pena i Lotze, 2013).

3.3 Simptomatsko liječenje

Simptomatsko liječenje multiple skleroze usmjereno je na smirivanje simptoma koji prate neurološke poremećaje. Ovim liječenjem ne otklanja se uzrok bolesti, već je svrha simptomatske terapije olakšati svakodnevne aktivnosti bolesnika, spriječiti nastanak mogućih komplikacija (npr. dehidraciju, aspiracijsku pneumoniju, infekcije mokraćnog sustava itd.) i time doprinijeti većoj kvaliteti života bolesnika.

Simptomatsko liječenje najčešće zahtjeva multidisciplinarni pristup. Uz farmakološku terapiju važan je i nefarmakološki oblik liječenja poput provođenja fizikalne terapije, psihološke pomoći, radne terapije, vježbanja, odmaranja itd. Kada učinak nije postignut farmakoterapijom, ponekad se može razmotriti i kirurško liječenje.

U daljnjem tekstu opisuju se mogućnosti liječenja najčešćih simptoma multiple skleroze, a to su:

- spastičnost,
- umor,
- bol,
- depresija,
- pseudobulbarni afekt,
- kognitivna disfunkcija,
- ataksija i tremor,
- poremećaji s kontrolom mokrenja i stolice,
- seksualna disfunkcija,
- smetnje vida,
- disfagija,

- poremećaji govora,
- povećana osjetljivost na vrućinu i
- epileptički napadaji.

3.3.1 Spastičnost

Spastičnost je jedan od češćih simptoma multiple skleroze i pojavljuje se u oko 60% bolesnika (Bigi i Yeh, 2013). To je motorički poremećaj uzrokovan lezijama u SŽS-u koji zahvaća gornje motoričke neurone (Beard i sur., 2003). Spastičnost je karakterizirana ukočenošću udova i napetošću mišića, lošom koordinacijom pokreta i nespretnošću te pojavom mišićnih spazama s osjećajem neugode i bola. Progresijom bolesti povećava se intenzitet spastičnosti. Spastičnost može biti pogoršana prisutnošću infekcije, hladnim vremenom, umorom i stresom ili lošim držanjem tijela (Shackelford, 2013).

Ciljevi liječenja spastičnosti su održavanje funkcionalnih sposobnosti bolesnika (posebno onih vezanih uz pokretljivost i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti), smanjenje boli, olakšavanje provođenja osobne higijene te sprječavanje komplikacija poput kontraktura ili dekubitusa (Shackelford, 2013; Henze i sur., 2006).

Liječenje spastičnosti je individualno i zahtijeva multidisciplinarni pristup u koji su uključeni bolesnik, medicinsko osoblje i obitelj. Sastoji se od nefarmakološkog liječenja, farmakoterapije, a u najtežim slučajevima dolaze u obzir kirurški zahvati. Za većinu bolesnika preporučuje se kombinacija farmakoterapije i nefarmakološkog liječenja.

Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje uključuje tjelovježbu i fizioterapiju, no mogu se koristiti i druge metode poput magnetskog, elektromagnetskog ili vibracijskog liječenja. Korištenje različitih mehaničkih pomagala pomaže u izvođenju pokreta.

Fizikalna terapija je obično prvi korak u liječenju spastičnosti u ranim fazama (Sweetman i sur., 2015), pri čemu je vrlo važno usredotočiti se na vježbe istezanja (Shackelford, 2013). Unatoč činjenici da postoji ograničeni broj dokaza o uspješnosti nefarmakološkog liječenja, smatra se da je fizikalna terapija od velike važnosti u liječenju spastičnosti koja će u kombinaciji s farmakoterapijom poboljšati ishod liječenja. Međutim, zbog metodoloških ograničenja studija koje su procjenjivale učinkovitost nefarmakoloških metoda, dobivene rezultate treba uzeti sa zadržkom (Barros i José Sá, 2013).

Farmakoterapija

U današnje doba postoji mnogo lijekova koji se koriste u liječenju spastičnosti, no za većinu nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili njihovu učinkovitost u bolesnika s multiplom sklerozom. Oralno primijenjeni baklofen, dantrolen, tizanidin i diazapam su najčešće korišteni lijekovi u liječenju spastičnosti bolesnika s multiplom sklerozom (Tablica 6). Liječenje spastičnosti primarna je indikacija za baklofen, dantrolen i tizanidin (Saulino i Jacob, 2006), koji ujedno predstavljaju glavno uporište u liječenju, dok se benzodiazepini najčešće koriste uvečer za ublažavanje grčeva ukoliko je spastičnost više izražena noću (Shackelford, 2013). Sva četiri lijeka djeluju različitim mehanizmima, no svi su umjereno učinkoviti u smanjenju spastičnosti te je vrlo malo dokaza o njihovom učinku na povećanje funkcionalnosti bolesnika (Beard i sur., 2003).

Tablica 6: Lijekovi indicirani u liječenju spastičnosti bolesnika s multiplom sklerozom

Lijek	Mehanizam djelovanja	Najčešće/ najznačajnije nuspojave
Baklofen	<p>Baklofen je spazmolitik s centralnim djelovanjem. Derivat je gama-aminomaslačne kiseline (GABA, engl. <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>).</p> <p>GABA je neurotransmitter koji inhibira prijenos signala u živčanom sustavu. Smatra se da je djelovanje baklofena u liječenju spastičnosti posljedica inhibicije</p>	Mišićna slabost, umor, pospanost (Barros i José Sá, 2013).

Lijek	Mehanizam djelovanja	Najčešće/ najznačajnije nuspojave
	prijenosa refleksa na spinalnoj razini, vjerojatno aktiviranjem GABA-B receptora (Beard i sur., 2003).	
Tizanidin	Tizanidin je potentni mišićni relaksans s centralnim djelovanjem. Agonist je α_2 -adrenergičkih receptora u SŽS-u. Ovaj učinak rezultira inhibicijom spinalne polisinaptičke refleksne aktivnosti (Coward, 1994).	Umor, suhoća usta, hepatitis (Barros i José Sá, 2013).
Dantrolen	Dantrolen je mišićni relaksans koji djeluje izravno na skeletne mišiće. Inhibira kontrakciju mišićnih vlakana blokiranjem otpuštanja kalcijevih iona (potrebni za kontrakciju) iz sarkoplazmatskog retikula. Na taj način ublažava spastičnost, ali uzrokuje slabost mišića (Beard i sur., 2003).	Slabost, poremećaji probavnog sustava (Barros i José Sá, 2013).
Diazepam	Benzodiazepini su pozitivni alosterički modulatori GABA-A receptora (Griffin i sur., 2013).	Pospanost, ovisnost (Barros i José Sá, 2013).

U nekim državama EU i SAD odobrena je primjena Sativex[®] spreja (primjena na usnu sluznicu) čije su aktivne tvari delta-9-tetrahidrokanabinol (THC, engl. *tetrahydrocannabinol*) i kanabidiol (CBD, engl. *cannabidiol*), izolirane iz konoplje (*Cannabis sativa*, L.). Lijek je indiciran za liječenje umjerenog ili teškog spasticiteta u bolesnika kod kojih nije došlo do odgovora prilikom primjene druge terapije. Glavna aktivna tvar, THC, djeluje kao parcijalni agonist kanabinoidnih receptora CB1 i CB2, preko kojih modulira učinke eksitacijskih (npr. glutamatna kiselina) i inhibitornih (npr. GABA) neurotransmitora uzrokujući opuštanje mišića i poboljšanje simptoma spastičnosti. CBD antagonizira neke neželjene učinke THC-a, uključujući sedaciju, tahikardiju, anksioznost i druge simptome vezane uz primjenu ove psihoaktivne tvari (Russo i sur., 2015).

U liječenju spastičnosti koriste se i mnogi drugi lijekovi koji nisu primarno odobreni za liječenje bolesnika s multiplom sklerozom, ali se zbog svojeg relaksirajućeg djelovanja na

mišiće upotrebljavaju u toj indikaciji. Lijekovi koji se najčešće navode u znanstvenoj literaturi su gabapentin, vigabatrin, tiagabin, tolperizon i klonidin (Tablica 7).

Tablica 7: Lijekovi koji nisu primarno indicirani u liječenju spastičnosti bolesnika s multiplom sklerozom

Lijek	Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Gabapentin	Gabapentin je antiepileptik strukturno srodan GABA, ali se ne veže za GABA receptore (Beard i sur., 2003). Učinak gabapentina u liječenju spastičnosti može biti posljedica inhibicije presinaptičkog oslobađanja i prijenosa glutamata (Rabchevsky i sur., 2011).	Pospanost, omaglica, ataksija, umor (Sweetman i sur., 2015)
Vigabatrin	Vigabatrin je antiepileptik. Selektivno i ireverzibilno inhibira GABA-transaminazu (enzim potreban za katabolizam GABA), što dovodi do povećanja koncentracije GABA (Grant i Heel, 1991).	Sedacija, umor, glavobolja, omaglica, zbunjenost, ataksija, dvoslike, poremećaj pamćenja, nesanica (Grant i Heel, 1991)
Tiagabin	Tiagabin je antiepileptik. Povećava koncentraciju GABA inhibirajući povratni unos GABA u presinaptički neuron (Chu i Sala, 2006).	Omaglica, nervoza, umor, pospanost, tremor (Sweetman i sur., 2015)
Tolperizon	Tolperizon je mišićni relaksans s centralnim djelovanjem. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti jasan. Smatra se da djeluje na spinalnoj razini blokiranjem natrijevih i kalcijevih kanala. Inhibira prijenos spinalnih refleksa presinaptičkim i postsinaptičkim mehanizmima (Vora, 2010; Kocsis i sur., 2005).	Znojenje, urtikarija, eritem, probavne smetnje (Vora, 2010)
Klonidin	Klonidin je agonist α_2 -adrenergičkih receptora u SŽS-u. Ima učinak sličan tizanidinu (Saulino i Jacobs, 2006).	Pospanost, suha usta, omaglica, glavobolja, konstipacija (Sweetman i sur., 2015)

Invazivno i kirurško liječenje

Invazivna liječenja uključuju intratekalnu primjenu baklofena („baklofenska pumpa“), intramuskularnu primjenu botulin toksina i injekcije fenola. Smatraju se učinkovitima u liječenju spastičnosti. Kontinuirana intratekalna primjena baklofena, uz pomoć potkožno implantirane pumpe, može povećati rizik od nastanka infekcija i drugih ozbiljnih nuspojava (Beard i sur., 2003). Periferna kemijska blokada botulin toksinom ostvaruje svoje djelovanje inhibirajući otpuštanje acetilkolina u neuromuskularnu pukotinu pri čemu dolazi do paralize zahvaćene neuromuskularne veze (Saulino i Jacobs, 2006; Montecucco i sur., 1996). Toksin se injicira izravno u spastični mišić, a postupak se mora ponavljati svakih nekoliko mjeseci. Fenol se injicira u okolinu živca, izaziva blokadu mišića kojeg taj živac inervira. Učinak također traje nekoliko mjeseci. Ovakvi oblici liječenja koriste se u slučajevima teškog spasticiteta kada je bolesnicima narušena funkcionalna sposobnost i kvaliteta života (Beard i sur., 2003). Iako neki autori (Bašić Kes i sur., 2012; Correia de Sa i sur., 2011) navode mogućnost intratekalne primjene kortikosteroida poput triamcinolon acetonida, nema dovoljno podataka o njihovoj učinkovitosti u liječenju spasticiteta spinalnog porijekla (Correia de Sa i sur., 2011; Henze i sur., 2006).

Kada svi drugi načini liječenja nisu dali zadovoljavajuće rezultate, u obzir dolaze operativni zahvati poput tenotomije (operativno presijecanje tetiva) ili rizotomije (operativno presijecanje živaca) (Shackelford, 2013).

3.3.2 Umor

Umor je jedan od najčešćih simptoma i vrlo često prvi simptom bolesti (Cameron i sur., 2014). Umor koji se javlja u bolesnika s multiplom sklerozom razlikuje se od običnog umora ili iscrpljenosti i značajno može ograničiti profesionalne aktivnosti i društveni život (Henze i sur., 2006). Najčešće se opisuje kao fizička iscrpljenost, mentalna ili kognitivna usporenost.

Umor se kao simptom mora razlikovati od depresije (s kojom može i koegzistirati), neispavanosti, jake iscrpljenosti uslijed onesposobljenosti (Roje Bedeković, 2011); pri tome se moraju isključiti drugi potencijalni uzroci poput hipotireoze ili anemije (Giovannoni i sur., 2012). Vrućina i vlaga također mogu pogoršati stanje (Bigi i Yeh, 2013).

Prevalencija umora je do 80%, dok ga 30-40% bolesnika smatra najviše onesposobljavajućim simptomom (Giovannoni i sur., 2012).

Patofiziološki mehanizmi koji uzrokuju umor nisu u potpunosti jasni, no smatra se da su uzroci upalni procesi uzrokovani aktivacijom imunološkog sustava, demijelinizacija, aksonalna ozljeda i neuroendokrini poremećaji. Uz navedene, ulogu mogu imati i drugi čimbenici koji su neizravno vezani za patološke procese poput poremećaja spavanja, depresije i neaktivnosti, stupnja onesposobljenosti, oblika multiple skleroze ili jatrogenih mehanizama (Weiland i sur., 2015).

Cilj liječenja je smanjenje umora i olakšavanje uobičajenih aktivnosti u društvenom i profesionalnom životu (Henze i sur., 2006).

Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološki postupci za ublažavanje umora uključuju hlađenje tijela hladnim oblozima ili tuširanjem, aerobnu tjelovježbu i kognitivno-bihevioralnu terapiju (Bigi i Yeh, 2013; Bašić Kes i sur., 2012; Henze i sur., 2006). Od općenitih postupaka za ublažavanje umora važno je redovito odmaranje i spavanje, izbjegavanje stresnih situacija i pojednostavljenje rada.

Farmakoterapija

Lijekovi koji se najčešće koriste u liječenju umora uzrokovanog osnovnom bolešću su amantadin, modafinil i pemolin (Bigi i Yeh, 2013; Bašić Kes i sur., 2012; Giovannoni i sur., 2012; www.emsp.org; Henze i sur., 2006; Schwid i sur., 2002) (Tablica 8).

Tablica 8: Lijekovi koji se najčešće koriste u liječenju umora u bolesnika s multiplom sklerozom

Lijek	Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Amantadin	<p>Amantadin ima učinak na oslobađanje dopamina i noradrenalina te djeluje antagonistički na NMDA (N-metil-D-aspartat) receptore (Bigi i Yeh, 2013). NMDA receptor (NMDAR) je glutamatni receptor na živčanim stanicama koji se aktivira vezanjem glutamata i glicina za NR1 i NR2 podjedinice. Aktivacija NMDA receptora rezultira otvaranjem ionskog kanala i ulaskom kationa u stanicu što pokreće kaskadnu reakciju prijenosa signala (Furukawa i sur., 2005) važnih u kontroli sinaptičke plastičnosti i kognitivnih funkcija (Li i Tsien, 2009).</p> <p>Mehanizam djelovanja amantadina u liječenju umora kod bolesnika s multiplom sklerozom je nejasan, ali se smatra da bi određenu ulogu mogli imati antivirusni učinak, imunološke reakcije ili djelovanje nalik „amfetaminskom učinku“ (Pucci i sur., 2007).</p> <p><i>Napomena:</i> Amantadin je lijek koji se koristi u liječenju simptoma Parkinsonove bolesti. Primarno je korišten kao antivirotik u liječenju gripe.</p>	Hiperaktivnost, nesanica, halucinacije, edemi (Correia de Sa i sur., 2011)
Modafinil	<p>Iako precizan mehanizam djelovanja modafinila nije jasan, poznato je da povećava adrenergičku, histaminsku, glutaminergičku i hipokretinsku aktivnost te smanjuje aktivnost GABA u određenim dijelovima mozga (Ballon i Feifel, 2006).</p> <p><i>Napomena:</i> Modafinil je psihostimulans s centralnim djelovanjem koji se koristi u liječenju narkolepsije, noćne apneje i poremećaja spavanja kao posljedice smjenskog rada.</p>	Glavobolja, vrtoglavica, agitacija (Henze i sur., 2006)

Lijek	Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Pemolin	<p>Pemolin je psihostimulans s centralnim djelovanjem.</p> <p>U liječenju umora, smatra se da iskazuje svoj učinak djelujući na dopaminergički sustav (Correia de Sa i sur., 2011; Schwid i sur., 2002).</p> <p><i>Napomena:</i> Pemolin se koristi u liječenju poremećaja hiperaktivnosti kod djece; međutim, u mnogim zemljama je povučen iz uporabe zbog hepatotoksičnosti (Sweetman i sur., 2015).</p>	Poremećaj jetrenih funkcija, agitacija, poremećaji spavanja (Henze i sur., 2006)

Pojedini autori dodatno navode primjenu 4-aminopiridina i 3,4 diaminopiridina (Correia de Sa i sur., 2011; www.emsp.org; Henze i sur., 2006; Schwid i sur., 2002) i drugih psihostimulansa poput metilfenidata (Bigi i Yeh, 2013, Giovannoni i sur., 2012). 4-aminopiridin i 3,4 diaminopiridin su blokatori kalijevih kanala koji poboljšavaju neurotransmisiju kroz demijelinizirane putove poboljšavajući provođenje akcijskog potencijala. Ovi lijekovi olakšavaju umor uzrokovan toplinom ili tjelovježbom. Metilfenidat je psihostimulans koji se koristi u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje kod djece. Smatra se da blokira ponovnu pohranu dopamina i noradrenalina u presinaptičkom neuronu i povećava oslobađanje tih monoamina u sinaptičku pukotinu (Wilens, 2008). Također se razmatra i primjena antidepressiva (npr. selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, SSRI), ali se njihova djelotvornost u liječenju umora treba još dokazati (Correia de Sa i sur., 2011).

Premda su učinci lijekova za dugotrajno preventivno liječenje multiple skleroze na umor različiti, smatra se da većina lijekova nema značajan utjecaj na ovaj simptom. Nadalje, dok neki podaci ukazuju da glatiramer acetat može smanjiti umor kod bolesnika, drugi to opovrgavaju (Giovannoni i sur., 2012).

3.3.3 Bol

Oko 44% do 80% osoba s multiplom sklerozom doživi neki oblik bolnih senzacija u nekoj fazi bolesti (Correia de Sa i sur., 2011). U većini slučajeva bol je obično blažeg intenziteta, no za određeni broj pacijenata ona je uznemirujuća, utječe na kvalitetu života i stoga ju je potrebno liječiti. Ozbiljnost i učestalost boli varira od osobe do osobe (McAuley i White, 2005). Prisutnost boli povezana je sa starošću, trajanjem bolesti, depresijom, stupnjem funkcionalnog oštećenja i umora (Bermejo i sur., 2010; O'Connor i sur., 2008).

Bol može biti izravno povezana sa samom bolesti (npr. bol uzrokovana oštećenjem živaca) ili može biti posljedica drugih poteškoća uzrokovanih bolešću (npr. bol uzrokovana bolnim kontrakcijama mišića i ukočenošću zglobova) (McAuley i White, 2005). Prema O'Connor i sur. (2008), razlikujemo 4 vrste boli u pacijenata oboljelih od multiple skleroze:

1. neprekidna centralna neuropatska bol (npr. dizestezijska u ekstremitetima),
2. povremena centralna neuropatska bol (npr. trigeminalna neuralgija, Lhermitteov znak),
3. mišićno-koštana bol (npr. križobolja, grčenje mišića odnosno tonički grčevi) i
4. miješana neuropatska bol i bol koja nije neuropatske etiologije (npr. glavobolja).

Neuropatska bol povezana je s procesom demijelinizacije (Bigi i Yeh, 2013; Correia de Sa i sur., 2011), dok je koštano-mišićna bol najčešće uzrokovana toničkim spazmima mišića koji se pojavljuju u kontekstu spastičnosti, smanjene pokretljivosti (Bigi i Yeh, 2013), odnosno lošeg držanja tijela (Beard i sur., 2003).

S obzirom da način liječenja ovisi o prirodi boli, ključno je prepoznavanje vrste boli i postavljanje prave dijagnoze kako bi se postigao željeni terapijski ishod (Henze i sur., 2006). Dijagnostika i liječenje neuropatske boli zahtijevaju interdisciplinarni i multimodalni pristup.

Nefarmakološko liječenje

Postoje različiti načini nefarmakološkog liječenja koji ovise o vrsti boli. Kad god je moguće, preporučuje se fizioterapija ili radna terapija, koje predstavljaju aktivnu borbu protiv bolova. Psihoterapijska podrška važna je u liječenju kronične boli (Henze i sur., 2006). Transkutana električna živčana stimulacija (TENS, engl. *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) ima analgetski učinak i može doprinijeti poboljšanju funkcionalnog stanja bolesnika (Beard i sur., 2003).

Farmakoterapija

U liječenju bolnih paroksizmalnih simptoma poput trigeminalne neuralgije ili toničkih spazama lijekovi prvog izbora su antiepileptici (npr. karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, gabapentin, pregabalin itd.). Dizestezijske (žareća bol, često uz oštru, režuću komponentu) su tipične za neuropatsku bol i liječe se tricikličkim antidepressivima (npr. amitriptilin) i antiepilepticima (npr. gabapentin, pregabalin, lamotrigin itd.). Intenziviranje terapije (eskalacijska terapija) može zahtijevati primjenu opioidnih analgetika (Pöhlmann i Feneberg, 2008). Postoje i ohrabrujući rezultati studija o primjeni kanabinoida, ali se njihova uloga u liječenju boli uzrokovane bolešću treba još utvrditi (Bigi i Yeh, 2013). Topički lidokain može biti lijek izbora kod bolesnika s mehaničkom alodinijom (Barada, 2014). SSRI ili mianserin se nisu pokazali izrazito uspješnima u liječenju neuropatske boli (Attal i sur. 2006), za razliku od miješanih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, engl. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*) poput venlafaksina ili duloksetina (Brown i Slee, 2015; Cegielska-Perun i sur., 2013). Postoje i topički preparati koji sadrže kapsaicin (djelatna tvar u ljutoj paprici) koji nanošenjem na bolna područja smanjuju intenzitet boli (Evangelista, 2015; Winter i sur., 1995) (Tablica 9).

U liječenju koštano-mišićne boli primjenjuju se nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) ili paracetamol (Pöllmann i Feneberg, 2008).

Kombinirana terapija može se primijeniti u slučajevima kada monoterapija nije bila učinkovita te se preporučuje kombinirati lijekove s međusobno dopunjujućim mehanizmima djelovanja (Barada, 2014). Takvom primjenom lijekova postiže se sinergija koja rezultira povećanjem učinkovitosti i to uz primjenu nižih doza lijekova. Ovakva primjena dodatno smanjuje rizik od nuspojava koje mogu nastati primjenom većih doza jednog lijeka (Gilron i sur., 2005).

Tablica 9: Glavni lijekovi korišteni u liječenju boli

Skupina	Lijek	Glavni mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Antidepresivi (triciklički)	Amitriptilin	Uravnotežena inhibicija ponovne pohrane monoamina (Attal i sur., 2006)	Sedacija (blokada H1 receptora), ortostatska hipotenzija (blokada alfa receptora), antikolinergički simptomi poput zamagljenog vida, suhih usta ili zatvora (blokada muskarinskih receptora) (www.CNSforum.org)
	Klomipramin		
	Imipramin		
	Desipramin	Pretežno inhibicija ponovnog unosa noradrenalina (Attal i sur., 2006)	
	Nortriptilin		
Antiepileptici (prva generacija)	Karbamazepin	Sprječavanje ponavljano izbijanja akcijskih potencijala koji ovise o natrijevim ionima, u depolariziranim neuronima preko blokade natrijevih kanala, koji ovise o voltaži (Attal i sur., 2006)	Omaglica, pospanost, ataksija, probavne smetnje, kožne reakcije (Sweetman i sur., 2015)
	Valproat	Povećavanje razine, a time i aktivnosti, GABA u mozgu (Attal i sur., 2006)	Probavne smetnje, povećan apetit, porast tjelesne težine (Sweetman i sur., 2015)

Skupina	Lijek	Glavni mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Antiepileptici (druga generacija)	Gabapentin	Vežanje na podjedinicu (α_2 - δ protein) o naponu-ovisnih kalcijevih kanala i smanjivanje otpuštanja neurotransmitora iz presinaptičkog neurona (Attal i sur., 2006)	Pospanost, omaglica, ataksija, umor (Sweetman i sur., 2015)
	Pregabalin		Pospanost, omaglica (Sweetman i sur., 2015)
	Lamotrigin	Blokada o naponu ovisnih natrijevih kanala i smanjivanje lučenja neurotransmitora iz presinaptičkog neurona (Attal i sur., 2006)	Osipi na koži, glavobolja, probavne smetnje, umor, pospanost, omaglica (Sweetman i sur., 2015; Attal i sur., 2006)
	Oksarbazepin	Blokada voltažnih natrijevih i kalcijevih kanala (Attal i sur., 2006)	Kao i karbamazepin
	Topiramet	Blokada voltažnih natrijevih kanala; inhibiranje lučenja glutamata djelujući na kainat/AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propionska kiselina) receptore (Attal i sur., 2006)	Ataksija, poremećaj koncentracije, vrtoglavica, umor, pospanost, kognitivne poteškoće (Sweetman i sur., 2015)
Antidepresivi (SNRI)	Duloksetin	Inhibicija ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (Attal i sur., 2006)	Nuspojave kao i kod SSRI, hipertenzija, tahikardija (Ferguson, 2001)
	Venlafaksin		
Opijatni analgetici (opioidi)	Oksikodon	Agonist μ -opioidnih receptora (Attal i sur., 2006)	Najčešće nuspojave opioidnih analgetika su mučnina, povraćanje, zatvor, pospanost i zbunjenost. Tolerancija se općenito razvija nakon dugotrajnije primjene (Sweetman i sur., 2015; Attal i sur., 2006)
	Tramadol	Agonist μ -opioidnih receptora; inhibiranje ponovne pohrane monoamina (Attal i sur., 2006)	
Antitusik (alkaloid opija)	Dekstrometorfan	Antagonist NMDA receptora (Attal i sur., 2006)	Omaglica, probavni poremećaji (Sweetman i sur., 2015)

Skupina	Lijek	Glavni mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Analgetik (kanabinoid)	THC	Agonist CB1 i CB2 kanabinoidnih receptora (Attal i sur., 2006)	Najčešće nuspojave kanabinoida su omaglica, suha usta i sedacija. Fizička ovisnost i tolerancija nakon dugotrajnije primjene (Attal i sur., 2006)
Lijek za Alzheimerovu demenciju	Memantin	Antagonist NMDA receptora (Attal i sur., 2006)	Zatvor, omaglica, glavobolja, hipertenzija, pospanost (Sweetman i sur., 2015)
Lokalni anestetik	Lidokain (topička primjena)	Djeluje blokadom voltažnih natrijevih kanala na membrani perifernih živaca (Attal i sur., 2006)	Lokalne nuspojave na koži (Attal i sur., 2006)
Lijek za mišićno-koštanu bol	Kapsaicin (topička primjena)	Agonist vaniloidnog receptora 1 (TRPV1). Početni učinak je aktivacija nociceptora u koži koji izražavaju TRPV1, nakon čega slijedi degeneracija aksona i gubitak sposobnosti provođenja podržaja (Attal i sur., 2006)	Prolazno lokalno žarenje, bol, eritem (Sweetman i sur., 2015)

Skupina	Lijek	Glavni mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Lijekovi za mišićno-koštanu bol	NSAIL (npr. ibuprofen)	Djelovanje se temelji na inhibiciji sinteze prostaglandina blokadom enzima ciklooksigenaze (COX) u ciklusu arahidonske kiseline. NSAIL se razlikuju u inhibiciji različitih izoformi COX. Standardni (klasični) NSAIL inhibiraju obje izoforme COX (konstitutivnu COX-1 i inducibilnu COX-2), dok su noviji (koksibi) specifičniji za COX-2, s podjednakim terapijskim učinkom, a s manje gastrointestinalnih nuspojava (Fiorucci i sur., 2007; Vane i Botting, 1998; Brooks i Day, 1991).	Gastrointestinalne nuspojave, koje mogu varirati od blagih (npr. flatulencija, dispepsija) pa do po život ozbiljnih (npr. ulkus, krvarenje i perforacija). Individualni rizik uz pojedine NSAIL daje prednost ibuprofenu i diklofenaku, u odnosu na ketoprofen i piroksikam (Francetić i sur., 2015). Povećani rizik od kardiovaskularnih događaja (Pawlosky, 2013; Gislason, 2009).
Lijek za mišićno-koštanu bol	Paracetamol	Smatra se da je osnovno djelovanje kočenje sinteze prostaglandina putem inhibicije COX-1 i COX-2. Zbog veće selektivnosti za COX-2 ima manje gastrointestinalnih nuspojava. Smatra se da paracetamol prvenstveno djeluje u SŽS-u tako što smanjuje osjetljivost receptora za bol (Graham i sur., 2013).	Probavne smetnje, kožne reakcije, hepatotoksičnost pri visokim dozama (Vrhovac i sur., 2003)

Kirurške metode

Ponekad je kod refraktornog oblika trigeminalne neuralgije potrebno kirurško liječenje. Opisane su različite kirurške metode, uključujući kirurgiju uz pomoć gama noža, perkutanu balon kompresiju, mikrovaskularnu dekompresiju ili perkutanu radiofrekvencijsku rizotomiju (Bigi i Yeh, 2013).

3.3.4 Depresija

Depresija je česta u bolesnika s multiplom sklerozom s prevalencijom od 50%. Puno se češće pojavljuje u odnosu na opću populaciju te utječe na stopu suicida, koja je također povišena u bolesnika. Unatoč povećanoj pojavnosti u oboljelih, vrlo često je neprepoznata i neadekvatno liječena (Taylor i sur., 2014).

Uz depresiju mogu biti prisutni komorbiditeti poput boli, umora, anksioznosti, sklonosti uživanja u alkoholu ili kognitivnih poremećaja (niži kapacitet radne memorije, smanjuje se sposobnost pamćenja, koncentracije, razmišljanja i prosudbe) (Feinstein i sur., 2014; Thomas i sur., 2009).

Depresija značajno narušava kvalitetu života bolesnika, smanjuje se interes za fizičke aktivnosti i socijalne interakcije, a moguć je i negativan utjecaj na suradljivost bolesnika tijekom liječenja (Correia de Sa i sur., 2011). Pravovremeno prepoznavanje i liječenje depresije je od velikog značaja kako bi se smanjio rizik suicida i poboljšala kvaliteta života bolesnika (Taylor i sur., 2014).

Nefarmakološko liječenje

Psihoterapija može pomoći bolesniku na mnogo načina, ne samo pozitivnim učinkom na depresiju, već i na simptome poput boli ili umora (Thomas i sur., 2009). Jedan od najraširenijih pristupa liječenja depresije je kognitivno-bihevioralna terapija (Hind i sur., 2014; Correia de Sa i sur., 2011; Larcombe i Wilson, 1984).

Kombinacija liječenja koje se sastoji od lijekova i psihološke terapije često rezultira boljim ishodom (Patten, 2009). Vježbanje i tehnike opuštanja također mogu utjecati na oporavak (Bigi i Yeh, 2013; Schumann i sur., 2012; Correia de Sa i sur., 2011).

Farmakoterapija

Premda učinkovitost lijekova koji se koriste u liječenju depresije nije ispitana kontroliranim randomiziranim studijama specifično u bolesnika s multiplom sklerozom (Correia de Sa i sur., 2011), depresija se uglavnom liječi primjenom tricikličkih antidepresiva, SSRI, inhibitora ponovnog unosa noradrenalina, inhibitora ponovnog unosa serotonina i noradrenalina te inhibitora monoaminooksidaze (MAO) tipa A (Tablica 10).

Prilikom odabira antidepresiva potrebno je uzeti u obzir sigurnosni profil kako ne bi došlo do pogoršanja stanja već prisutnog u bolesnika (npr. seksualne disfunkcije ili spastičnosti) (DiseaseDex, 2014; Correia de Sa i sur., 2011; Henze i sur., 2006).

S obzirom da liječenje interferonima nosi povećani rizik od nastanka depresije, ovi lijekovi su kontraindicirani u bolesnika s depresivnim poremećajima.

Tablica 10: Antidepresivi korišteni u liječenju depresije

Skupina	Lijekovi - glavni predstavnici skupine	Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina (triciklički antidepresivi)	Amitriptilin, klomipramin, imipramin, maprotilin, desipramin, nortriptilin	Inhibicija ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Antagonističko djelovanje na muskarinske, histaminske H1 i alfa1-adrenergičke receptore. <i>Napomena:</i> Stupanj inhibicije i selektivnost za pojedine receptore se razlikuje unutar skupine (npr. klomipramin je snažan inhibitor ponovne pohrane serotonina, a maprotilin i desipramin noradrenalina) (Yildiz i sur., 2002).	Najčešće nuspojave su posljedica blokade H1, M1 i alfa1 receptora. Sedacija (blokada H1 receptora), ortostatska hipotenzija (blokada alfa receptora), antikolinergički simptomi poput zamagljenog vida, suhih usta ili zatvora (blokada muskarinskih receptora) (www.CNSforum.com).

Skupina	Lijekovi - glavni predstavnici skupine	Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)	Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, paroksetin, citalopram, escitalopram	Selektivna inhibicija ponovne pohrane serotonina (Yildiz i sur., 2002). <i>Napomena:</i> Na druge neurotransmitore (noradrenalin, dopamin) djeluju slabije ili uopće ne djeluju.	Mučnina, poremećaj sna, seksualna disfunkcija, promjene u apetitu, glavobolja, suha usta (Ferguson, 2001).
Inhibitori ponovnog unosa noradrenalina	Reboksetin	Selektivna inhibicija ponovnog unosa noradrenalina. <i>Napomena:</i> Na druge neurotransmitore (serotonin, dopamin) djeluju slabije ili uopće ne djeluju (Yildiz i sur., 2002).	Promjene krvnog tlaka i srčane frekvencije, znojenje, nesanica (Whiskey i Taylor, 2013), zatvor, suha usta (Kasper i sur., 2000).
Selektivni inhibitori monoaminooksidaze (MAO) tipa A	Moklobemid	Selektivno inhibira MAO tipa A, enzim koji razgrađuje neurotransmitore. Zbog takvog učinka smanjuje se metabolizam noradrenalina, dopamina i serotonina, što dovodi do povećanja izvanstaničnih koncentracija navedenih monoamina (Yildiz i sur., 2002).	Mučnina, vrtoglavica (Versiani i sur., 1990).
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)	Venlafaksin, duloksetin	Kombinirani inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. Slabo inhibiraju ponovnu pohranu dopamina. Farmakološki učinak je ovisan o dozi (Yildiz i sur., 2002).	Nuspojave kao i kod SSRI, hipertenzija, tahikardija (Ferguson, 2001).

3.3.5 Pseudobulbarni afekt

Bolesnici s multiplom sklerozom mogu imati promjene raspoloženja uključujući nekontrolirani smijeh ili plač bez vidljivog podražaja koji bi pokrenuo takav odgovor (pseudobulbarni afekt). Vrlo često se pogrešno dijagnosticira i liječi kao depresija ili neki drugi psihički poremećaji.

Farmakoterapija

U liječenju pseudobulbarnog afekta koriste se triciklički antidepresivi, SSRI ili NMDA-agonisti.

Kombinacija dekstrometorfana i kinidina pokazala se učinkovita u simptomatskom liječenju pseudobulbarnog afekta te je lijek Nuedexta[®] koji sadrži fiksnu kombinaciju te dvije aktivne tvari odobren u navedenoj indikaciji (Giovannoni i sur., 2012; Drmić i sur., 2009). Točan mehanizam kojim dekstrometorfan ostvaruje terapijski učinak u bolesnika s pseudobulbarnim afektom nije poznat. Kinidin povećava plazmatske razine dekstrometorfana kompeticijskom inhibicijom CYP2D6, koji katalizira glavni put biotransformacije dekstrometorfana (Cruz, 2013). Najčešće prijavljivane nuspojave su gastrointestinalni poremećaji (npr. proljev, mučnina), poremećaji živčanog sustava (kao što su omaglica, glavobolja, pospanost) i umor.

3.3.6 Kognitivna disfunkcija

Multiplu sklerozu ne karakterizira samo tjelesni invaliditet, već i postupno kognitivno oštećenje. Veliki postotak bolesnika pokazuje znakove kognitivnog deficita, koji negativno utječu na kvalitetu života. Najčešći simptomi vezani uz kognitivnu disfunkciju uključuju oslabljeno pamćenje, usporenu brzinu mišljenja i slabiju obradu informacija, poteškoće u koncentraciji, zadržavanju pažnje i sposobnosti rješavanja zadataka. Dugotrajno pamćenje također može biti oslabljeno (Langdon, 2010).

Kognitivni poremećaji prijavljeni su u svim fazama i podvrstama bolesti. U komparativnom istraživanju Potagas i suradnika (2008), prevalencije kognitivnih pogoršanja bile su 27,3% (CIS), 40,0% (RRMS), 56,5% (PPMS), 82,8% (SPMS) i 45% (benigni tip). Kognitivne smetnje imaju tendenciju pogoršanja tijekom vremena (Langdon, 2010).

Nefarmakološko liječenje

Kognitivna rehabilitacija može poboljšati kognitivnu funkciju (Patti, 2012). Pozitivan učinak mogu imati metode i postupci treniranja pažnje i pamćenja, primjerice rješavanje križaljki, slaganje slagalica (puzzle) i razne druge aktivnosti koje unaprjeđuju memorijske vještine, zatim tehnike opuštanja, radna terapija, savjetovanje i razvijanje kompenzacijskih strategija u aktivnostima svakodnevnog života. Ponekad je potrebno paralelno liječenje depresije (Bašić Kes i sur., 2012; Bennett, 2010; Henze i sur., 2006).

Farmakoterapija

Budući da još uvijek ne postoji specifični lijek za liječenje kognitivnih poteškoća u bolesnika s multiplom sklerozom, liječenje kognitivne disfunkcije zahtijeva daljnja istraživanja.

Imunomodulacijski lijekovi koji se koriste za dugotrajno preventivno liječenje bolesti smanjuju razvoj lezija na mozgu. S obzirom da su oštećenja mozga povezana s kognitivnom sposobnošću/funkcijom, pretpostavlja se da bi ovi lijekovi (interferoni beta, glatiramer acetat) mogli umanjiti, odnosno odgoditi kognitivna oštećenja uzrokovana bolešću (Patti, 2009; Henze i sur., 2006).

Od svih lijekova koji su ispitivani kao jedna od mogućnosti simptomatskog liječenja, niti jedan lijek nije pokazao značajne pozitivne učinke na kognitivnu izvedbu (Patti, 2012; Giovannoni i sur., 2012). Mogući izuzetak su psihostimulansi L-amfetamin (koji može poboljšati pamćenje u bolesnika s postojećim deficitima) i metilfenidat (za kojeg su potrebna

dodatna ispitivanja). Od ostalih lijekova koji se koriste *off-label* najčešće su opisane primjene inhibitora kolinesteraze (donepezila, fizostigmina, rivastigmina) i amantadina (Tablica 11).

Tablica 11: Lijekovi primjenjivani u liječenju kognitivnih disfunkcija

Lijek	Mehanizam djelovanja	Najčešće nuspojave
Donepezil	Inhibitori kolinesteraze. Mehanizam djelovanja lijeka unutar skupine se može razlikovati. Primjerice, donepezil je selektivni reverzibilni nekompetitivni inhibitor acetilkolinesteraze, a rivastigmin pseudo-ireverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze (Lee i sur., 2011). Rivastigmin ima selektivniji učinak na centralnu kolinesterazu, u odnosu na perifernu (Čop Blažić, 2003; Jann, 2000). <i>Napomena:</i> Najčešće korišteni lijekovi za simptomatsko liječenje Alzheimerove bolesti. Djeluju povoljno na kognitivne, ponašajne i funkcionalne sposobnosti.	Tipične nuspojave su posljedica povećanja središnjih i perifernih koncentracija acetilkolina. Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, anoreksija, gubitak tjelesne težine, omaglica, bradikardija, mialgija i nesanica (Lee i sur., 2011).
Fizostigmin		
Rivastigmin		
Amantadin	Utječe na oslobađanje dopamina i noradrenalina te djeluje antagonistički na NMDA receptore (Bigi i Yeh, 2013). Moguć je učinak nalik djelovanju amfetamina (Pucci i sur., 2007). Mehanizam djelovanja je detaljnije opisan kod liječenja umora.	Hiperaktivnost, nesanica, halucinacije, edemi (Correia de Sa i sur., 2011).
L-amfetamin	Amfetamin je psihostimulans, strukturno sličan dopaminu i noradrenalinu. Najvažniji učinak amfetamina je izravno stimuliranje lučenja dopamina iz okončina neurona (smatra se da amfetamini ulaze u završni dio neurona putem transportera, poremete pohranu dopamina u vezikule, obrnu smjer transportera za dopamin što dovodi do lučenja velike količine dopamina). Osim toga, amfetamini mogu inhibirati metabolizam dopamina i njegovu ponovnu pohranu (Calipari i Ferris, 2013; www.health.gov.au.). Amfetamini također povećavaju lučenje noradrenalina i serotonina (www.health.gov.au). <i>Napomena:</i> Amfetamin se koristi u liječenju poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD) i narkolepsije.	Učinci na živčani sustav (glavobolja, omaglica, nesanica, konvulzije), psihijatrijski poremećaji (anksioznost, tikovi, psihotični simptomi), probavne smetnje uključujući smanjen apetit, srčani poremećaji (Graham i sur., 2011).

Lijek	Mehanizam djelovanja	Najčešće nuspojave
Metilfenidat	Metilfenidat je psihostimulans. Blokira ponovnu pohranu dopamina i noradrenalina u presinaptičkom neuronu i povećava lučenje tih monoamina u sinaptičku pukotinu (Wilens, 2008). <i>Napomena:</i> Metilfenidat se koristi u liječenju ADHD-a.	Nesаница, glavobolja, psihijatrijski poremećaji, probavne smetnje uključujući smanjen apetit (Morton i Stockton, 2000).

3.3.7 Ataksija i tremor

Ataksija je zajednički naziv za različite smetnje poremećaja ravnoteže i koordinacije pokreta. Simptomi se očituju kao poremećaj održavanja ravnoteže, stajanja, hodanja, sjedenja, koordinacije pokreta udova, poremećaj govora i okulomotorički poremećaj. Ataksija se najčešće javlja kao posljedica oštećenja malog mozga (cerebelarna ataksija), stražnjih kolumni kralježničke moždine (osjetna ataksija) ili vestibularnog sustava (vestibularna ataksija) (Correia de Sa i sur., 2011). Pojavnost ataksije u bolesnika s multiplom sklerozom je do 85% i može se očitovati u bilo kojem trenutku bolesti, dok u 32% bolesnika može postati ozbiljna, pri čemu dolazi do narušavanja funkcionalnih sposobnosti bolesnika (Correia de Sa i sur., 2011).

Tremor (drhtavica) je nevoljno, ritmično, izmjenjivo ili oscilatorno pokretanje međusobno nepovezanih skupina mišića (nastaje alternantnim kontrakcijama antagonističkih mišića). Tremor se pojavljuje u oko 75% bolesnika s dijagnozom multiple skleroze i najčešće zahvaća glavu, vrat, glasnice, trup ili udove. U bolesnika su najčešće prisutna dva oblika tremora:

- posturalni (javlja se kada se dio tijela voljno održava nasuprot gravitacije) i
- intencijski tremor (javlja se kada osoba napravi ciljnu radnju).

Ovi oblici tremora nastaju oštećenjem malog mozga i njegovih veza. Tremor u mirovanju (kada su mišići relaksirani) nije uobičajen u bolesnika s multiplom sklerozom (Barros i José Sá, 2013; Correia de Sa i sur., 2011; Alusi i sur., 1999).

S obzirom da ataksija i tremor mogu značajno onesposobiti bolesnika i činjenicu da ne postoji učinkovita farmakoterapija, uspješno liječenje ovih simptoma predstavlja jedan od većih izazova za liječnike i druge zdravstvene djelatnike.

Nefarmakološko liječenje

Nefarmakološko liječenje uključuje fizikalnu i radnu terapiju (Henze i sur., 2006). Hlađenje udova može oslabiti tremor (Barros i José Sá, 2013; Henze i sur., 2006). Korištenje ortopedskih pomagala (npr. ortoze, štake, hodalice) olakšava hodanje (Barros i José Sá, 2013).

Farmakoterapija

Tremor

Do sada niti jedan lijek nije pokazao učinkovitost u liječenju tremora u bolesnika s multiplom sklerozom. Stoga je vrlo teška i frustrirajuća spoznaja da je liječenje ovih bolesnika uglavnom empirijsko. Podaci o (ne)učinkovitosti ispitivanih lijekova uglavnom dolaze iz otvorenih nekontroliranih kliničkih studija, dok je objavljeno samo nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su uključivala mali broj pacijenata iz kojih su proizašli nedosljedni rezultati (Correia de Sa i sur., 2011).

Liječenje izonijazidom u kombinaciji s propranololom i etanolom nije ukazalo na učinkovitost ove terapije. Funkcionalni napredak postignut je tek primjenom visokih doza izonijazida (do 1.200 mg/dan), ali je došlo i do pojave štetnih učinaka.

Poboljšanje tremora uočeno je primjenom karbamazepina, ali njegov utjecaj na funkcionalno poboljšanje nije jasan.

Liječenje ondansetronom dalo je proturječne rezultate. Dok je u jednom ispitivanju primijećen smanjen intenzitet tremora (što je u nekih bolesnika rezultiralo funkcionalnim napretkom), u drugom ispitivanju nisu zabilježeni pozitivni učinci. Studija koja je ispitivala učinak dolasetrona, još jednog antagonista 5-HT₃ receptora, nije ukazala na njegovu djelotvornost. Također nije zabilježeno značajno poboljšanje u funkcionalnim sposobnostima prilikom primjene oralnih oblika ekstakta kanabisa ili THC-a.

Učinak levetiracetama u liječenju tremora ostaje nejasan. Neka ispitivanja su pokazala smanjenje cerebelarnog tremora u bolesnika s multiplom sklerozom, dok u nekima nije zabilježeno značajno smanjenje tremora niti poboljšanje funkcionalnih sposobnosti bolesnika. Ispitivanja djelotvornosti topiramata (kao monoterapija ili pomoćna terapija u kombinaciji s karbamazepinom) u bolesnika s cerebelarnim tremorom dovelo je zaključka da topiramat može biti koristan u liječenju ovakvog oblika tremora, ali su potrebna daljnja kontrolirana, prospektivna ispitivanja.

Nekolicina bolesnika s tremorom gornjih udova liječeni su botulin toksinom tipa A što je rezultiralo značajnim napretkom (Barros i José Sá, 2013).

U literaturi se navode i razni drugi lijekovi iskušavani u liječenju tremora, uključujući antiepileptike gabapentin, klonazepam i primidon (DiseaseDex, 2014; Bašić Kes i sur., 2012; Henze i sur., 2006).

Učinak imunomodulacijskih lijekova na jačinu tremora nije jasan. Rinker i sur. (2014) uočili su veće olakšanje tremora među ispitanicima koji su uzimali natalizumab, nego između ostalih ispitanika koji su bili liječeni drugim lijekovima za modificiranje bolesti.

Poboljšanje hodanja

Fampridin (dalfampridin, Fampyra[®]) je aminopiridin, lijek indiciran za poboljšanje hodanja u bolesnika koji boluju od multiple skleroze. Svoj učinak ostvaruje reverzibilnom blokadom

kalijevih kanala na živčanim stanicama. Blokiranjem tih kanala, fampridin smanjuje protok ionske struje kroz te kanale, povećava oslobađanje neurotransmitora iz sinaptičkih završetaka i olakšava nastanak akcijskog potencijala u demijeliniziranim živčanim vlaknima (Miller i sur., 2011). Lijek se primjenjuje u dozi od 10 mg (p.o.) dva puta na dan u razmaku od 12 sati. Najčešće nuspojave uključuju infekcije mokraćnog sustava, nesanicu, omaglicu, glavobolju, mučninu, asteniju, bol u leđima i poremećaj ravnoteže (Barros i sur., 2013).

Kirurški zahvati

Kada učinak nije postignut farmakoterapijom, a tremor značajno narušava kvalitetu života bolesnika, treba uzeti u obzir kirurško liječenje. Terapija izbora je duboka stimulacija mozga (DBS, engl. *Deep Brain Stimulation*). To je kirurški zahvat koji uključuje implantaciju neurostimulatora koji šalje električne impulse u ventralne intermedijarne jezgre talamusa (*Ventralis Intermedius (VIM) Thalamic Nucleus*), čime se blokiraju živčani signali koji izazivaju tremor u oboljelih. Talamotomija (lokalno uništavanje tkiva unutar talamusa, najčešće VIM, visokofrekventnom termokoagulacijom) je alternativa DBS terapiji i dolazi u obzir nakon što su se sve dosadašnje metode pokazale neuspješnima (Bötzel i sur., 2014).

3.3.8 Poremećaji s funkcijom sfinktera (kontrolom mokrenja i stolice)

Poremećaji kontrole mokrenja

Poteškoće s kontrolom mokrenja javljaju se u oko 80% bolesnika s multiplom sklerozom (Henze i sur., 2006).

Disfunkcija mokraćnog mjehura može se podijeliti na:

- poremećaje spremanja,
- poremećaje pražnjenja mokraće te
- kombinacije prva dva poremećaja.

Bolesnici s poremećajem spremanja mokraće imaju mali spastični mjehur s prekomjernom aktivnošću mišića detruzora (mišić mokraćnog mjehura), tako da i male količine mokraće izazivaju kontrakciju i odašiljanje impulsa iz mokraćnog mjehura u spinalni mikcijski centar, premda mokraćni mjehur nije potpuno ispunjen. Zbog demijelinizacijskog oštećenja kralježničke moždine podražaji se ne mogu slati u kortikalni centar koji kontrolira mokrenje i kojim bi se inhibiralo učestalo mokrenje. Bez moždane kontrole mokrenje se regulira refleksno na temelju čestih i ponavljanih spinalnih signala, a to se manifestira kao urgentna inkontinencija (neodoljiva potreba za mokrenjem koja se ne može odgoditi), inkontinencija (gubitak kontrole nad procesom mokrenja, mokraćni mjehur prazni se nevoljno i neočekivano), polakisurija (učestalo mokrenje) i nokturija (učestalo noćno mokrenje) (Luzzio, 2014; Brinar, 2010).

Demijelinizacijsko oštećenje centra za mokrenje u kralježničkoj moždini može utjecati i na refleks mokrenja te također dovesti do poremećaja u pražnjenju mjehura. Unatoč tome što se mokraćni mjehur napuni urinom, ne dolazi do prijenosa iz kralježničke moždine do mozga impulsa koji bi izazvao nagon za mokrenje niti do sfinktera (mišića koji se nalazi na izlazu iz mokraćnog mjehura) što bi dovelo do njegove relaksacije i otvaranja izlaznog dijela mokraćnog mjehura prilikom mokrenja. U nedostatku voljne kontrole, mjehur se nastavlja ispunjavati mokraćom i dolazi do njegovog širenja. Krajnji rezultat je povećan i pretjerano opušten (mlohav) mjehur. Posljedično dolazi do retencije urina (zadržavanje mokraće u mjehuru). Javlja se nemogućnost započinjanja mokrenja, nekontrolirano istjecanje mokraće (npr. preljevna inkontinencija u kojoj dolazi do kapanja mokraće uslijed prepunjenosti mjehura), kao i osjećaj nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura (Holland, 2013).

Treći oblik smetnji mokrenja nastaje zbog postojanja kombiniranog poremećaja punjenja i pražnjenja mokraćnog mjehura. Uzrok je disinergija m. detrusora i sfinktera (gubitak

usklađenosti između kontrakcije mjehura i relaksacije vanjskog sfinktera). Manifestira se simptomima koji mogu biti kombinacija svih prije opisanih simptoma (Holland, 2013; Correia de Sa i sur., 2011). Neliječene disfunkcije mjehura dovode do komplikacija u preko 50% bolesnika. Najčešće komplikacije su infekcije mokraćnog sustava, no može doći i do urolitijaze (kamenci u mokraćnom sustavu), hidronefroze (proširenje kanalnog sustava bubrega uslijed nakupljanja mokraće) i zatajenja bubrega (Bigi i sur., 2013).

Poremećaji kontrole stolice

Prevalencija poremećaja regulacije stolice češća je u oboljelih od multiple skleroze nego u općoj populaciji. Do 70% bolesnika žali se na opstipaciju (zatvor) ili fekalnu inkontinenciju (gubitak voljne kontrole nad defekacijom) (Wiesel i sur., 2001).

Opstipacija može biti neurogene prirode ili posljedica smanjene pokretljivosti, što u oba slučaja dovodi do usporavanja aktivnosti crijeva. Smanjeni unos tekućine u organizam, liječenje lijekovima (npr. antikolinergicima), kao i loše prehrambene navike također doprinose opstipaciji (Luzzio, 2014; Correia de Sa i sur., 2011).

Fekalna inkontinencija javlja se rjeđe, a može biti posljedica povećanog motiliteta kolona ili poremećaja kontrole analnog sfinktera (Antezana, 2014).

Nefarmakološko liječenje

Poremećaji kontrole mokrenja

Nefarmakološke metode liječenja prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura su: promjena životnog stila i navika, rehabilitacija zdjelčnih mišića i bihevioralna terapija (Ovčariček, 2015; Bigi i sur., 2013; Orešković, 2006; Henze i sur., 2006). U slučaju retencije mokraće, može se primijeniti čista intermitentna kateterizacija koja može spriječiti komplikacije (Bigi i sur., 2013).

Poremećaji kontrole stolice

Opće mjere za olakšavanje opstipacije uključuju prehranu bogatu biljnim vlaknima, izbjegavanje kofeina i alkohola (zbog moguće iritacije crijeva), povećani unos tekućine i redovito pražnjenje crijeva. Klizme se smiju koristiti u slučaju kada opstipacija postoji duže vrijeme (Antezana, 2014; Bigi i sur., 2013; Correia de Sa i sur., 2011; Wiesel i sur., 2001). Masaža trbuha i nadraživanje kože oko rektuma kako bi se potaknuo refleks za pražnjenje crijeva također pomažu u olakšavanju ovog simptoma (Antezana, 2014).

Bolesnici s fekalnom inkontinencijom također moraju paziti na unos kofeina i alkohola. Električna stimulacija pokazala se od koristi kod nekih bolesnika (Antezana, 2014; Bigi i sur., 2013; Remmen i Dindo, 2013; Correia de Sa i sur., 2011).

Farmakoterapija

Poremećaji kontrole mokrenja

Uspjeh liječenja smetnji mokrenja je moguć isključivo nakon postavljanja točne dijagnoze. pristupi liječenju se razlikuju ovisno o vrsti poremećaja koji je izazvao smetnje mokrenja. Antimuskarinski lijekovi (npr. oksibutinin, trospij klorid, propantelin, imipramin itd.) se najviše primjenjuju u liječenju poremećaja spremanja mokraće kao posljedice prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (Correia de Sa i sur., 2011). Alternativa su nemuskarinski lijekovi mirabegron, dezmpresin ili triciklički antidepresivi (Antezana, 2014). Kod poremećaja pražnjenja mjehura primjenjuju se blokatori alfa-adrenoreceptora (npr. tamsulozin, alfuzosin) ili spazmolitici poput baklofena. pristup liječenju bolesnika koji pate od kombiniranog poremećaja kontrole mokrenja zasniva se na individualnoj procjeni pacijenta. Pri liječenju mogu se koristiti kombinacije lijekova koje se koriste u liječenju poremećaja spremanja i/ili pražnjenja mokraće (Correia de Sa i sur., 2011) (Tablica 12).

Tablica 12: Farmakoterapija poremećaja kontrole mokrenja

Glavni poremećaj	Lijekovi (predstavnici skupine)	Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Poremećaj spremanja mokraće, poremećaj pražnjenja mokraće	Antimuskarinski lijekovi: Oksibutinin, Tolterodin, Trospij, Propiverin, Propantelin, Darifenacin, Solifenacin, Fesoterodin	Djeluju kao kompetitivni antagonisti muskarinskih receptora smanjujući vezanje acetilkolina za M receptore u mokraćnom mjehuru te tako smanjuju kontrakcije m. detruzora. <i>Napomena:</i> U mokraćnom mjehuru postoji 5 podskupina M receptora, a M3 podtip je ključan u kontrakciji glatkog mišićja (u najvećoj koncentraciji) te nešto manje i M2 podtip (Ovčariček, 2015; Ouslander, 2004).	Nuspojave su posljedica periferne blokade M receptora: suhoća usta, mutan vid, tahikardija, mučnina, smanjena kognitivna funkcija, inhibicija akta gutanja, konstipacija (Ovčariček, 2015).
Poremećaj spremanja mokraće	Triciklički antidepressivi: Amitriptilin, Nortriptilin, Imipramin	Antikolinergičkim učinkom smanjuju nevoljne kontrakcije m. detruzora.	Najčešće nuspojave posljedica su djelovanja na receptore (npr. antikolinergičko djelovanje, aritmija, tremor, porast težine) (Antezana, 2014).
	Agonist β3-adrenergičkih receptora: Mirabegron	Poboljšava funkciju zadržavanja urina stimuliranjem β 3 adrenoreceptora u mokraćnom mjehuru čime se postiže relaksirajući učinak na glatku muskulaturu mjehura. <i>Napomena:</i> U mokraćnom mjehuru postoje β 1, 2, 3 adrenoreceptori, ali se smatra da je β 3 glavni posrednik u opuštanju m. detruzora (Sacco i Bientinesi, 2012).	Hipertenzija, tahikardija, infekcije mokraćnog sustava, konstipacija (Antezana, 2014).

Glavni poremećaj	Lijekovi (predstavnici skupine)	Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Poremećaj spremanja mokraće (nokturija)	Analog antidiuretskog hormona (vazopresina): Desmopresin	Povećava reapsorpciju vode u sabirnim kanalićima nefrona (stvaraju se kanali za prolaz molekula vode) i smanjuje volumen urina. Djeluje preko proteina akvaporina-2 (Antezana, 2014). <i>Napomena:</i> Najčešće se primjenjuje za smanjenje noćnog volumena mokraće.	Hiponatremija, prekomjerno zadržavanje vode, hipertenzija (Antezana, 2014).
Poremećaj pražnjenja mokraće	Blokatori α-adrenergičkih receptora: Tamsulozin, Alfuzosin	Blokiraju alfa receptore na vratu mokraćnog mjehura čime dolazi do opuštanja glatkih mišića mokraćnog mjehura (Chen i Kuo, 2010).	Omaglica, astenija, ortostatska hipotenzija, sinkopa (Chapple, 2005).
Poremećaj pražnjenja mokraće	Spazmolitici: Baklofen	Smatra se da je djelovanje baklofena posljedica inhibicije prijenosa refleksa na spinalnoj razini, vjerojatno stimuliranjem GABA receptora (Beard i sur., 2003).	Umor, mišićna slabost (Barros i José Sá, 2013).

Poremećaji kontrole stolice

Opstipaciju je bolje liječiti povećanjem volumena i smanjenjem viskoznosti stolice nego povećanjem motiliteta crijeva. Stoga se inicijalno preporučuje primjena emolijensa (npr. dokuzat, glicerinski supozitoriji) ili lijekova koji povećavaju obujam stolice (npr. psilij, metilceluloza, polikarbofil). Ovi lijekovi su učinkoviti, a pritom ne izazivaju ovisnost. Laksative koji djeluju na peristaltiku crijeva treba koristiti s oprezom. Ne preporučuje se njihova dugotrajna primjena jer može doći do razvoja ovisnosti (Tablica 13).

Tablica 13: Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju opstipacije

Lijek		Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Vlakna	Psilij	Vlakna su najvećim dijelom neprobavljiva i ne apsorbiraju se i pritom povećavaju volumen stolice. Neke sastavnice vlakana također apsorbiraju tekućinu što dovodi do omekšavanja stolice i olakšavanja njezine pasaže (www.msd-prirucnici.placebo.hr).	Napuhnutost, flatulencija (www.msd-prirucnici.placebo.hr).
	Metilceluloza		Manja napuhnutost nego uz druge vrste vlakana (www.msd-prirucnici.placebo.hr).
	Polikarbofil		Napuhnutost, flatulencija (www.msd-prirucnici.placebo.hr).
Emolijensi	Glicerinski supozitoriji	Omekšavaju stolicu i olakšavaju njezinu pasažu.	Nadražaj rektuma (www.msd-prirucnici.placebo.hr).
	Dokuzat	Dokuzat je sulfaktant koji smanjuje površinsku napetost i omogućuje ulazak vode i masti u fekalnu masu (McRorie i sur., 1998).	Smetnje u probavnom sustavu (Sweetman i sur., 2015).
Osmotske tvari	Laktuloza	Osmotske tvari mogu sadržavati slabo apsorbirajuće polivalentne ione (npr. magnezij), polimere (npr. polietilen glikol) ili ugljikohidrate (npr. laktulozu) koji zaostaju u crijevu, povećavaju intraluminalni osmotski tlak te dovode do navlačenja vode u crijevo. Povećani obujam potiče peristaltiku (www.msd-prirucnici.placebo.hr).	Prolazni abdominalni grčevi, flatulencija (www.msd-prirucnici.placebo.hr).
	Polietilen glikol		Fekalna inkontinencija (ovisna o dozi) (www.msd-prirucnici.placebo.hr).
	Magnezij		Toksičnost magnezija, dehidracija, abdominalni grčevi, fekalna inkontinencija (www.msd-prirucnici.placebo.hr).
Kontaktne laksativi	Bisakodil	Stimuliraju propulziju crijeva lokalnom iritacijom sluznice ili podraživanjem živčanih završetaka glatkih mišića crijeva. Povećavanje koncentracije cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) u	Fekalna inkontinencija, hipokalijemija, abdominalni grčevi, kod svakodnevne primjene supozitorija pečenje u rektumu (www.msd-prirucnici.placebo.hr).

Lijek		Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
	Antrakinoni (npr. senozidi)	endotelu crijeva dovodi do povećanja lučenja vode i elektrolita u lumen (Vrhovac i sur., 2003).	Abdominalni grčevi, dehidracija, melanoza kolona, malapsorpcija, mogući štetni učinci na intramuralne živce (www.msd-prirucnici.placebo.hr).

U liječenju fekalne inkontinencije također su korisne tvari koje povećavaju obujam stolice utječući na njezino formiranje. Učinak je pokazao i loperamid (Nusrat i sur., 2012). Loperamid je antipropulziv koji se veže na μ -opijatne receptore u stijenci tankog crijeva te smanjuje peristaltiku i produljuje vrijeme prolaza sadržaja kroz crijevo, a također povećava tonus analnog sfinktera. Nadalje, dovodi do povećane resorpcije vode i elektrolita kao i povećanja viskoznosti fecesa. Česte nuspojave su grčevi i mučnina (Baker, 2007; Awouters i sur., 1993; Read i sur., 1982). Antikolinergici mogu usporiti vrijeme prolaska kroz crijevo.

Invazivno i kirurško liječenje

Poremećaji kontrole mokrenja

Nakon neuspjele farmakološke terapije za minimalan broj bolesnika indicirana je kirurška terapija: sakralna neuromodulacija, injekcije botulin toksina A intravezikalno u m. detruzor ili augmentacijska cistoplastika (Ovčariček, 2015; Bigi i sur., 2013).

Fekalna inkontinencija

Operativno liječenje treba razmotriti u slučaju teške fekalne inkontinencije uzrokovane ozljedom analnog sfinktera kod osoba koje ne reagiraju na ostalu terapiju.

3.3.9 Seksualna disfunkcija

Seksualni poremećaji ne samo da predstavljaju problem za bolesnika, već također mogu dovesti do narušavanja partnerskih odnosa. U bolesnika s multiplom sklerozom prevalencija seksualne disfunkcije je do 80% i u većini slučajeva rijetko se pojavljuje u prvim godinama bolesti. Muškarci su pogođeni češće nego žene (75% u odnosu na 50%) (Henze i sur., 2006).

Najčešće prijavljeni simptomi u žena su poteškoće u doživljavanju orgazma, uključujući i anorgazmiju (nesposobnost doživljavanja orgazma), smanjeno podmazivanje rodnice i smanjen libido, dok u muškaraca dominira impotencija ili erektilna disfunkcija, ejakulacijska/orgazmička disfunkcija i smanjen libido (Correia de Sa i sur., 2011).

Primarna seksualna disfunkcija uzrokovana je oštećenjem živčanog sustava koje izravno utječe na promjenu libida, seksualnog odgovora i orgazam. Sekundarna disfunkcija odnosi se na fizičke poteškoće bolesnika poput umora, mišićne rigidnosti, slabosti ili grčeva, dok tercijarna uključuje emocionalni, socijalni i kulturni aspekt bolesti. Prilikom procjene seksualnog poremećaja u bolesnika treba imati uvid u sve tri dimenzije. S obzirom na složenu prirodu seksualne disfunkcije, potreban je multidisciplinarni pristup u liječenju ovog problema (Fletcher i sur., 2009).

Nefarmakološko liječenje

Kod suhoće rodnice mogu se primjenjivati različiti lubrikanti, gelovi i kreme (Correia de Sa i sur., 2011). Vakuumske pumpe se koriste kod erektilne disfunkcije, pri čemu se erekcija izaziva nefiziološkim putem. Pumpe se preporučuju u bolesnika koji ne odgovaraju na lijekove i ne žele ugradnju penilne proteze.

Psihološko savjetovanje ili psihoterapija su od koristi kada seksualna disfunkcija naruši odnos između partnera (Henze i sur., 2006).

Farmakoterapija

U oba spola liječenje ovisi o etiologiji. Prije početka liječenja važno je isključiti druge uzroke seksualne disfunkcije uključujući i lijekove koje bolesnik koristi (npr. antidepresive, benzodiazepine ili antiepileptike).

Prvu liniju liječenja *erektilne disfunkcije* predstavljaju oralni oblici inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Najpoznatiji predstavnici su sildenafil, tadalafil i vardenafil. Ovi lijekovi djeluju u kavernožnom tijelu penisa povećavajući arterijski protok, relaksaciju glatkih mišića i vazodilataciju. Inhibicijom PDE5, pojačava se relaksirajući učinak dušikovog oksida u tkivu. Inhibitori PDE5 su farmakološki aktivni jedino uz prisustvo cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) i za njihovo je djelovanje neophodna seksualna stimulacija. Česte nuspojave su glavobolja, naleti crvenila, omaglica, dispepsija i nazalna kongestija (Wright, 2006). U bolesnika kod kojih je kontraindicirana primjena inhibitora PDE-5 zbog kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara ili nekog drugog razloga, moguća je primjena apomorfina (Henze i sur., 2006). Ovaj lijek je agonist dopaminskih receptora; stimulira erekciju djelujući uglavnom na D2 receptore u SŽS (Ribarič, 2012). Najčešće nuspojave apomorfina su mučnina i povraćanje, dok se prolazna sedacija često može pojaviti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja (Sweetman i sur., 2015).

Kako su estrogeni važni u održavanju sluznice rodnice i poticanju njezine vlažnosti, *vaginalna suhoća* može se liječiti (najčešće lokalnom) primjenom hormona. U bolesnica sa smanjenim podmazivanjem rodnice i dispareunijom (neugodan i bolan snošaj) može se propisati tibolon (estrogen) ili kreme koje sadržavaju estrogene (Bašić Kes i sur., 2012; Krause i sur., 2009; Henze i sur., 2006). Biološki učinak estrogena se ostvaruje preko brojnih specifičnih estrogenskih receptora.

Androgena terapija može pomoći u *povećanju libida*, pogotovo u žena s nižim razinama androgena. Premda androgeni hormoni ne reguliraju u potpunosti seksualno ponašanje, dosadašnja istraživanja ukazuju na njihov utjecaj na seksualnu motivaciju kod muškaraca i žena. Dugotrajna primjena ovakve terapija se ne preporučuje zbog povećanog rizika od nastanka nuspojava (Correia de Sa i sur., 2011; Šimić, 2009).

Invazivno i kirurško liječenje

Ovakvi pristupi liječenju primjenjuju se kod erektilne disfunkcije, ukoliko bolesnici ne reagiraju na peroralnu terapiju. Tada se mogu primijeniti intrakavernozne injekcije alprostadila (prostaglandin E). Alprostadil se injekcijom aplicira u kavernozno tijelo penisa i uzrokuje erekciju relaksacijom glatke muskulature kavernoznih tijela. Alprostadil djeluje direktno na penis i glatke mišiće krvnih žila te stimulira stvaranje cAMP, što posljedično dovodi do opuštanja glatke muskulature i erekcije. Moguće je primijeniti i intrauretralne oblike alprostadila (Nehra, 2007; Henze i sur., 2006).

Ugradnja penilne proteze preporučuje se u bolesnika u kojih je farmakoterapija neučinkovita te u onih koji žele trajno rješenje (Henze i sur., 2006).

3.3.10 Smetnje vida

Smetnje vida koje se javljaju u bolesnika s multiplom sklerozom najčešće nastaju zbog upale i demijelinizacije uzduž vidnog živca (Menon i sur., 2011). U otprilike 40% bolesnika prije ili poslije razvije se optički neuritis (upala vidnog živca) (Luzzio, 2014). Najčešće je jednostran, rjeđe obostran, različitog je trajanja i uglavnom praćen oporavkom vida. Simptomi optičkog neuritisa su zamagljen vid, kriva percepcija boje, gubitak oštine vida, a ponekad može doći i do sljepoće. Mogu se pojaviti bolovi, ponajprije pri pokretanju očne jabučice. Ponekad može nastati tzv. centralni skotom - slijepa pjega u području najjasnijeg vida (Söderström, 2001). Osim upale očnog živca, može nastati pareza (slabosti) očnog mišića, pri čemu dolazi do

razvoja diplopije (dvoslika). Može se pojaviti i nistagmus (poremećaj kod kojeg oči rade ponavljajuće nekontrolirane pokrete) (www.nationalmssociety.org). Tijekom bolesti oko 30-50% bolesnika imat će okulomotorne simptome (13% tijekom prvog relapsa) (Henze i sur., 2006).

Nefarmakološko liječenje

U nekim slučajevima prekrivanje jednog oka ili specijalne naočale s prizmama mogu smanjiti simptome diplopije (Correia de Sa i sur., 2011). Diplopija može biti izraženija kod umora ili prekomjernog gledanja (npr. dugo čitanje ili rada na računalu), tako da povremeno odmaranje očiju tijekom dana može biti od koristi.

Farmakoterapija

U liječenju optičkog neuritisa obično se primjenjuju kortikosteroidi. Inicijalno se najčešće daje i.v. metilprednizolon u dozi od 1 g dnevno kroz tri dana, a zatim slijedi p.o. primjena kortikosteroida (npr. prednizolon) čija doza se postepeno smanjuje (DiseaseDex, 2014; Bašić Kes i sur., 2012). Deksametazon (i.v.) može biti zamjena metilprednizolonu (Menon i sur., 2011).

Okulomotorne simptome koji se javljaju za vrijeme relapsa također treba liječiti visokim dozama i.v. primijenjenog metilprednizolona. Lijekovi koji se koriste u liječenju nistagmusa su gabapentin, memantin, baklofen i 3,4-diaminopiridin (Correia de Sa i sur., 2011; Henze i sur., 2006).

3.3.11 Disfagija

Učestalost disfagije (otežanog gutanja) u bolesnika s multiplom sklerozom je 24% do 55%, ovisno o dijagnostičkom postupku i progresiji bolesti. Disfagija nastaje zbog smetnji u prolazu tekuće i/ili krute hrane iz ždrijela u želudac te može dovesti do dehidracije, malnutricije i mršavljenja. Vrlo česti simptomi su zagrcavanje, kašljanje, gušenje i pljuvanje,

koji su posljedica oslabljenog refleksa gutanja i ulaska hrane u dišne putove. Aspiracija hrane i sekreta iz usne šupljine mogu uzrokovati aspiracijsku pneumoniju (Henze i sur., 2006).

Nefarmakološko liječenje

Liječenje se sastoji od funkcionalne terapije (jačanje mišića, tehnike koje omogućuju bolesniku lakše gutanje, prilagodba konzistencije hrane, uzimanje malih zalogaja itd.) (Bašić Kes i sur., 2012).

Farmakoterapija

Farmakoterapija može pomoći ublažiti poteškoće kao što su hipersalivacija, otežano gutanje, štucanje ili refluks.

Izražena *hipersalivacija* može se smanjiti korištenjem antikolinergika ili lijekova s antikolinergičkim učinkom poput amitriptilina. Ukoliko dominira gust sekret, lijek izbora su mukolitici koji smanjuju viskoznost sluzi (npr. acetilcistein) (Prosiegel i sur., 2004). Raskidanjem disulfidnih veza bronhoalveolarnog sekreta, acetilcistein smanjuje viskoznost sputuma (Vrhovac i sur., 2003). Često prijavljene nuspojave su mučnina, povraćanje i proljev (Holdiness, 1991).

Otežano gutanje može se olakšati primjenom injekcija botulin toksina u žlijezde slinovnice ili gornji ezofagealni sfinkter (Henze i sur., 2006).

Kod problema sa *štucanjem*, preporučena je kombinacija baklofena, domperidona i inhibitora protonske pumpe (npr. omeprazol, pantoprazol), dok se u težim slučajevima u terapiju može uvesti gabapentin. Domperidon je periferni antagonist dopaminskih D2-receptora s gastrokinetičkim i antiemetičkim svojstvima koji ostvaruje učinak putem inhibicije dopaminskih receptora u želucu te u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni koja leži izvan krvno-moždane barijere, u stražnjem području mozga (Reddymasu i sur., 2007). Najčešća nuspojava je suhoća usta (Sweetman i sur., 2015). Inhibitori protonske pumpe su skupina lijekova koji

smanjuju sekreciju želučane kiseline putem inhibicije H^+/K^+ -ATPaze (protonske pumpe parijetalnih stanica želuca) (Moo Shin i Sachs, 2008). Najčešće nuspojave su glavobolja, proljev i mučnina (Reilly, 1999).

Simptomi *gastroezofagealne refluksne bolesti* poput regurgitacije (povrata želučanog sadržaja), žgaravice i/ili kašlja mogu pogoršati dispepsiju i stoga se moraju liječiti inhibitorima protonske pumpe (Prosiegel i sur., 2004).

Invazivno i kirurško liječenje

Kako bi se omogućila odgovarajuća prehrana u bolesnika s izraženom i nepovratnom disfagijom, kao i u bolesnika s recidivirajućom aspiracijom potrebno je uvesti nazogastričnu/ enteralnu sondu. Opcija je i perkutana endoskopska gastrostoma, postupak postavljanja katetera kroz mali rez u trbušnom zidu, koji služi prehrani bolesnika (Bašić Kes i sur., 2012; Henze i sur., 2006).

3.3.12 Poremećaji govora

Učestalost poremećaja govora varira između 20% i 62%, ovisno o vrsti poremećaja. Najčešće je prisutan skandiran govor (isprekidan, eksplozivan način govora), koji je karakterističan za multiplu sklerozu, i dizatrija (nemogućnost dobre artikulacije govora). Najčešći tipovi dizatrije u multiploj sklerozi su ataksična dizatrija i miješana spastično-ataksična dizatrija. Dizatrija se pojavljuje kada je lezijama zahvaćen mali mozak, a posljedica je nekoordiniranost jezika, glotisa, grkljana i pokreta dišnih mišića. Poremećaji govora mogu biti izrazito ometajući i bolesnika socijalno izolirati.

Nefarmakološko liječenje

U liječenju poremećaja govora važno je potražiti pomoć logopeda što ranije, a obavezno ako smetnje govora traju duže vrijeme. Glavni način liječenja sastoji se u učenju sporijeg načina govora i razvijanje svjesnosti o načinu izgovaranja. Uporno ponavljanje specifičnih vježbi za

muskulaturu usta pomaže u uspostavljanju bolje koordinacije mišića koji sudjeluju u oblikovanju govora. U težim slučajevima mogu se koristiti različiti komunikacijski uređaji (Correira de Sa i sur., 2011).

3.3.13 Povećana osjetljivost na vrućinu

Pretjerana vrućina (prvenstveno vruće i vlažno vrijeme), vruće kupke, vježbanje i vrućica mogu pogoršavati simptome bolesti, sa značajnim utjecajem na umor i slabost. Pregrijavanje može dovesti do zamućenja vida (Uhthoff znak) i to obično u oku prethodno zahvaćenog optičkim neuritisom. Ovi simptomi su uzrokovani povišenjem bazalne tjelesne temperature i vjerojatno su rezultat tranzitornog bloka u provođenju. Simptomi obično nestaju vrlo brzo nakon što se prekine izlaganje visokim temperaturama (Luzzio, 2014).

3.3.14 Epileptički napadaji

Učestalost epileptičkih napadaja u bolesnika s multiplom sklerozom veća je nego u općoj populaciji, no točna prevalencija je nepoznata. Procjena je da se epileptički napadaji javljaju u oko 2-3% bolesnika (u općoj populaciji 0,5-1%). Napadaji se javljaju u relapsno-remitirajućem i progresivnom obliku. Epileptički napadaji mogu se pojaviti u bilo kojoj fazi multiple skleroze, uključujući i rani tijek bolesti. Oni mogu biti početni simptom i jedina klinička manifestacija relapsa. Ipak, epileptički napadaj je rijetko opisan kao glavni simptom multiple skleroze. Hiperekscitabilnost je vjerojatno posljedica demijelinizacije u kortikalnom i subkortikalnom području, upalnih promjena i edema, udružena s aktivnim lezijama multiple skleroze. Najčešće se pojavljuju generalizirani i parcijalni napadaji, a rijetko se javlja epileptički status. Izbor antiepileptika ovisi o vrsti i učestalosti napadaja, stupnju invaliditeta i potencijalnoj škodljivosti lijeka (Radolović Prenc i sur., 2012; Correira de Sa i sur., 2011; Koch i sur., 2008; Henze i sur., 2006; Poser i Brinar, 2003).

3.4 Komplementarna i alternativna medicina

Bolesnici s multiplom sklerozom često posežu za nekonvencionalnim metodama liječenja unatoč činjenici da nema dovoljno znanstvenih dokaza koji bi potvrdili njihovu djelotvornost. Također nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene ovakvog tipa liječenja, kao niti informacija stupaju li ovi postupci u interakciju s lijekovima koji se koriste u liječenju bolesti. Prema nedavnom istraživanju uglavnom ne postoji dovoljno dokaza koji bi potvrdili učinkovitost metoda komplementarne i alternativne medicine (CAM, engl. *Complementary and Alternative Medicine*) u liječenju bolesnika s multiplom sklerozom. Za neke CAM terapije objavljene studije pružaju dokaze o učinkovitosti, dok za većinu nema dostupnih podataka o učinkovitosti ili su oni dvosmisleni (Tablica 14). Za ostale CAM terapije (uključujući biofeedback, terapiju glazbom, hipnozu, jogu, akupunkturu, korištenje različitih preparata poput linolne kiseline, kreatina, inozina, glukozamin sulfata, acetil-L-karnitina, itd.) nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se mogle dati specifične preporuke (Yadav i Narayanaswami, 2014; Yadav i sur., 2014; www.aan.com).

Tablica 14: Karakteristike nekih CAM terapija

Liječenje	Oblici MS-a u studijama	Simptom	Snaga preporuke	Nuspojave primijećene u studijama
Ginkgo biloba (Ginkgo)	RRMS, SPMS, PPMS	Kognitivna funkcija	A (Neučinkovito)	Ginkgo biloba se dobro podnosi. Primijećen je povećani rizik od krvarenja u studijama u kojima se Ginkgo koristio u liječenju drugih stanja.
		Umor	C (Učinkovito)	

Liječenje	Oblici MS-a u studijama	Simptom	Snaga preporuke	Nuspojave primijećene u studijama
Prehrana s niskim udjelom masnoća i omega-3 masnim kiselinama (riblje ulje) ¹	RRMS	Relaps, onesposobljenost, lezije na MRI, umor, kvaliteta života	B (Neučinkovito)	Nema
Magnetska terapija ²	RRMS, SPMS, PPMS	Umor	B (Učinkovito)	U većini studija nije bilo prijavljenih štetnih djelovanja. U jednoj studiji prijavljene su: glavobolja, spazmi i peckanje.
		Depresija	B (Neučinkovito)	
Cari Loder režim ³	RRMS, SPMS, PPMS	Onesposobljenost, depresija, umor	C (Neučinkovito)	Nuspojave prijavljene u nekim studijama: konstipacija, suha usta, nesanica, mučnina.
Refleksologija ⁴	MSU	Parestezija	C (Učinkovito)	Nema
		Bol, kvaliteta života vezana uz zdravlje bolesnika, onesposobljenost, spastičnost, umor, kognitivna funkcija, funkcija mokraćnog mjehura i crijeva, depresija, anksioznost, nesanica	U	

Liječenje	Oblici MS-a u studijama	Simptom	Snaga preporuke	Nuspojave primijećene u studijama
Liječenje pčelinjim otrovom ⁵	RRMS, SPMS	Broj i volumen lezija na MRI, relapsovi, onesposobljenost, umor, kvaliteta života vezana uz zdravlje bolesnika	C (Neučinkovito)	Ubodi pčela mogu izazvati alergijske reakcije s mogućim fatalnim ishodom. Ostale nuspojave uključuju: osjetljivost, oteklinu i crvenilo na mjestu uboda, svrbež i simptome nalik gripi.

¹ Prehrana s niskim udjelom masnoće s dodatkom omega-3 masnih kiselina temelji se na (nedokazanoj) pretpostavki da je multipla skleroza posljedica moderne prehrane bogate zasićenim mastima.

² Ova terapija koristi magnete na koži ili u blizini kože. Magneti stvaraju magnetsko polje koje može poboljšati funkcionalnu sposobnost tijela.

³ Cari Loder režim kombinira liječenje lofepramina (antidepresiv), aminokiseline L-fenilalanina i vitamina B₁₂. Liječenje se zasniva na teoriji da niža razina noradrenalina može imati ulogu u multiploj sklerozi te da lofepramin (lijek koji blokira pohranu noradrenalina) i L-fenilalanin (prekursor noradrenalina) povećaju razinu noradrenalina.

⁴ Refleksologija je postupak masaže refleksnih zona na dijelovima tijela (npr. stopalima, rukama, uhu) koje korespondiraju unutrašnjim organskim sustavima. Stimuliranjem odgovarajućih točaka, povećava se cirkulacija i energija u određenom organskom sustavu.

⁵ Terapija pčelinjim otrovom (engl. *Bee Venom Therapy*) provodi se tako da se pčele stavljaju na dijelove tijela ili se injektira otrov pčela. Na ove načine, u tijelo se unosi otrov za koji se smatra da ima protuupalne učinke.

Objašnjenje skraćenica: MS = multipla skleroza; MSU = Oblik multiple skleroze nije naznačen (od engl. *MS Unspecified*); Na temelju dokaza utvrđeno kao: A = učinkovito ili neučinkovito; B = vjerojatno učinkovito ili neučinkovito; C = moguće učinkovito ili neučinkovito; U (od engl. *Unknown*) = nedovoljno dokaza za potvrđivanje učinkovitosti odnosno neučinkovitosti.

3.5 Multipla skleroza i prehrana

Unatoč nedostatku informacija o utjecaju prehrambenih navika i stila života na tijek multiple skleroze, općenito se smatra da zdrava i nisko kalorijska prehrana, u kombinaciji s vježbanjem imaju pozitivan učinak na fizičko i mentalno zdravlje bolesnika.

Nedavno istraživanje koje su proveli Riccio i Rossano (2015) ukazalo je kako dijetetski čimbenici i životni stil mogu utjecati na simptome bolesti modulacijom upalnog stanja. Autori objašnjavaju moguće molekularne mehanizme djelovanja prehrambenih tvari na metabolizam stanica i crijevnu mikrobiotu te njihov mogući utjecaj na samu bolest. No ipak, kako bismo u potpunosti razumjeli utjecaj hrane na zdravlje bolesnika s multiplom sklerozom, potrebna su daljnja opsežna istraživanja.

Riccio i Rossano (2015) smatraju da se moduliranje upalnog stanja postiže kontrolom metaboličkih i upalnih putova u stanicama kao i sastavom crijevne mikrobiote. Faktori koji utječu na razvoj upale su takozvana „zapadnjačka prehrana“ karakterizirana visokim sadržajem soli, životinjskih masti, crvenog mesa, zaslađenih pića, pržene hrane te niskim unosom prehrambenih vlakana, udruženih s nedostatkom fizičke aktivnosti. Ovakav oblik prehrane usmjerava stanični metabolizam prema biosintezi proupalnih molekula, dovodi do narušavanja normalne ravnoteže bakterijske flore (disbioze), promjena imunološkog sustava u crijevima kao i razvoja sustavne upale niskog stupnja. S druge strane, tjelovježba i nisko kalorijska prehrana s visokim udjelom povrća, voća, cjelovitih žitarica, mahunarki, ribe, prebiotika i probiotika, djeluju na nuklearne receptore i enzime koji sudjeluju u oksidacijskom metabolizmu, potiskuju sintezu proupalnih molekula, te uspostavljaju ravnotežu i održavaju zdravu intestinalnu mikrobiotu.

Neke biološki aktivne prehrambene tvari u mogućnosti su inhibirati stvaranje upalnih molekula i neutralizirati učinke patogena, i zbog toga se preporučuju uključiti u prehranu bolesnika s multiplom sklerozom. Među najznačajnijim spojevima su polifenoli, vitamini D i A, karotenoidi iz povrća, polinezasićene masne kiseline, lipoična kiselina i oligoelementi poput selen i magnezija (Riccio i Rossano, 2015).

Svi polifenoli prisutni u povrću, žitaricama, mahunarkama, začinima, voću, vinu, čaju i kavi imaju protuupalna, imunomodulacijska i antivirusna svojstva, smanjuju proces angiogeneze i potiču katabolizam.

Očekuje se da bi primjena vitamina D zbog njegovih imunomodulacijskih učinaka mogla imati veliki značaj u liječenju kroničnih upalnih bolesti kao što je multipla skleroza. Općenito se vjeruje da specifična geografska raspodjela multiple skleroze u svijetu može biti posljedica smanjene dostupnosti vitamina D uslijed nedovoljne izloženosti suncu ili zbog nedostatka njegovog aktivnog oblika (Riccio i Rossano, 2015).

Budući da se smatra da oksidativni stres uzrokovan slobodnim radikalima može imati ulogu u oštećenju mijelina i aksona u multiploj sklerozi, prirodni antioksidansi, poput karotenoida, vitamina C i E, selen trebali bi biti dio terapije.

Povrće i biljna ulja sadržavaju esencijalne masne kiseline: omega-6 linolnu i omega-3 linolensku kiselinu. Ove masne kiseline imaju suprotne učinke i njihova prisutnost u prehrani treba biti uravnotežena. Točnije rečeno, od linolne kiseline stvara se arahidonska kiselina, prekursor u sintezi proupalnih eikozanoida (prostaglandina-2, leukotriena-4 i tromboksana-2) dok sintezu istih koče omega-3 masne kiseline - eikozapentaenoična kiselina (EPA) i dokozaheksaenoična kiselina (DHA). EPA i DHA pokazuju značajan protuupalni, antitrombotički i imunomodulacijski učinak. Stoga u bolesnika s upalnim oboljenjima prehrana treba sadržavati veći udio omega-3 masnih kiselina u odnosu na omega-6 masne

kiseline. Upravo zbog visokog udjela EPA i DHA u ribi odnosno ribljem ulju, ove namirnice se osobito preporučuju bolesnicima s multiplom sklerozom. Zanimljivo je nadodati da su primijećene niže razine DHA u mozgu bolesnika s multiplom sklerozom. Omega-3 masne kiseline djeluju u sinergiji s acetilsalicilnom kiselinom. U prisutnosti acetilsalicilne kiseline, EPA i DHA stvaraju protuupalne biološki aktivne molekule koje se nazivaju resolvini, protektini i marezini, a koje su u mogućnosti smanjiti upalu i bol uzrokovanu upalom. Među biljnim uljima, poželjno je koristiti maslinovo ulje s obzirom na dobar omjer zasićenih i nezasićenih masnih kiselina i prisutnosti hidroksitirozola (antioksidans). Ulja sjemenki suncokreta, kukuruza, soje i sezama sadržavaju više omega-6 masnih kiselina u odnosu na omega-3 masne kiseline te bi se zbog toga trebao ograničiti njihov unos u cilju smanjenja proizvodnje proupalnih eikozanoida (Riccio i Rossano, 2015).

Preporučuje se prehranu obogatiti prebioticima (npr. inulin, mekinje, oligofruktoza) u kombinaciji s probioticima (živi mikroorganizmi poput *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium lactis*), budući da ovakva kombinirana primjena poboljšava probiotički učinak i učinkovitija je u održavanju zdrave crijevne mikroflore.

Može se razmotriti primjena dodataka prehrani koji u sastavu sadrže tiolnu skupinu, poput alfa-lipoične kiseline, glutationa i N-acetilcisteina. Kao i polifenoli, alfa-lipoična kiselina ima imunomodulacijska i protuupalna svojstva, stabilizira krvno-moždanu barijeru, potiče proizvodnju cAMP i aktivnost protein kinaze tipa A. Primjena N-acetilcisteina može biti korisna u terapiji neuroloških poremećaja, s obzirom da prelazi krvno-moždanu barijeru i štiti od upale. Uporaba dijetetskih suplemenata (s iznimkom omega-3 masnih kiselina) trebala bi se ograničiti na određeno vrijeme (3-4 mjeseci).

Također je važno izbjegavati hranu koja sadržava velike količine glutena zbog mogućeg razvoja asimptomatske osjetljivosti na gluten, oštećenja crijevne sluznice, promjene crijevne mikrobiote i razvoja upale niskog stupnja.

Zaključno možemo reći da nutritivnim intervencijama hranom koja ima protuupalne učinke i dodacima prehrani možemo smanjiti biosintezu proupalnih molekula, ublažiti simptome kroničnog umora i u konačnici doprinijeti poboljšanju stanja bolesnika. Važno je naglasiti da se prehrana i dodaci prehrani ne smiju smatrati lijekovima i ne smiju biti zamjena liječenju (Riccio i Rossano, 2015).

4 Rasprava

Danas postoje lijekovi namijenjeni dugotrajnom preventivnom liječenju multiple skleroze koji, ako se dovoljno rano počnu primjenjivati, mogu usporiti progresiju bolesti i poboljšati kvalitetu života bolesnika. Budući da ovi lijekovi djeluju na akutne egzacerbacije sprječavajući daljnji razvoj upale, indicirani su uglavnom za liječenje relapsnih oblika bolesti. Premda se njihovom primjenom smanjuje učestalost relapsa i na taj način usporava progresija bolesti, još se uvijek ne može postići potpuni izostanak novih epizoda pogoršanja bolesti. Nažalost, imunomodulacijski lijekovi nisu se pokazali učinkovitima u liječenju multiple skleroze bez prisutnog relapsa, poglavito u liječenju primarno-progresivnog oblika, koji je rezistentan na postojeću terapiju, tako da se u ovih bolesnika liječenje uglavnom svodi na olakšanje simptoma.

Svjedoci smo značajnog napretka u liječenju multiple skleroze posljednjih nekoliko desetljeća, no potrebno je još mnogo istraživanja kako bi se bolesnicima pružila djelotvornija terapija povoljnijeg sigurnosnog profila i prihvatljivijeg načina primjene, a sve u cilju povećanja motivacije oboljelog i njegove ustrajnosti prema propisanom liječenju koji je temeljni čimbenik uspješne kontrole bolesti i poboljšanja kvalitete života. Istraživanja koja se provode daju nam nadu u buduće liječenje ove bolesti.

Trenutno je u različitim fazama razvoja nekoliko lijekova čija se djelotvornost u liječenju multiple skleroze još uvijek ispituje i procjenjuje. Najviše se očekuje od monoklonskih protutijela za koje se smatra da bi trebali biti učinkoviti s obzirom na njihovo selektivno djelovanje na određeni segment u mehanizmu nastanka bolesti. U tablici 15 navedeni su lijekovi koji se nalaze u završnim fazama razvoja (faza 3 kliničkih ispitivanja).

Tablica 15: Lijekovi namijenjeni dugotrajnom preventivnom liječenju multiple skleroze u završnim fazama ispitivanja

Djelatna tvar	Način primjene	Doza i učestalost doziranja	Mehanizam djelovanja	Najčešće/najznačajnije nuspojave
Lakvinimod	p.o.	0,6 mg svaki dan (Tullman, 2013)	Povećava proizvodnju protuupalnih citokina i inhibira stvaranje proupalnih citokina. Smanjuje prelazak leukocita kroz krvno-moždanu barijeru (Du Pasquier i sur., 2014).	Povišenje jetrenih enzima (Tullman, 2013)
Okrelizumab	i.v.	600 mg svaka 24 tjedna (Tullman, 2013)	Humanizirano rekombinantno monoklonsko protutijelo koje se veže za protein CD20 na zrelim B limfocitima. Uzrokuje depleciju B limfocita (Du Pasquier i sur., 2014).	Sustavna upalna reakcija, reakcije vezane za infuziju (Tullman, 2013)
Daklizumab	s.c.	150 mg svaka 2 tjedna (Tullman, 2013)	Humanizirano monoklonsko protutijelo koje se veže za alfa lanac IL-2 receptor (CD25) koji se pojačano izražava na aktiviranim i regulacijskim T limfocitima. Inhibira funkcije T limfocita posredovanih IL-2, uključujući proliferaciju i sekreciju citokina koje stvaraju mitogenom ili antigenom aktivirani limfociti Th1 i Th2 (Du Pasquier i sur., 2014). <i>Napomena:</i> Lijek je trenutno odobren u kombinaciji s imunosupresivnim liječenjem za sprječavanje odbacivanja transplantata bubrega (Lugaresi i sur., 2013).	Reakcije vezane za infuziju, osip na koži, povišenje jetrenih enzima, limfadenopatija, proljev, zatvor (Tullman, 2013)

Djelatna tvar	Način primjene	Doza i učestalost doziranja	Mehanizam djelovanja	Najčešće/ najznačajnije nuspojave
Rituksimab	i.v.	Različiti pristupi. U fazi II kliničkih ispitivanja primijenila se doza od 1.000 mg (dan 1 i 15) (Tanasescu i sur., 2014)	Monoklonsko protutijelo koje se veže za antigen CD20, smješten na B limfocitima. Dolazi do smanjenja broja limfocita B. <i>Napomena:</i> Lijek je trenutno odobren u liječenju limfoproliferacijskih bolesti, reumatoidnog artritisa i vaskulitisa (Lugaresi i sur., 2013).	Reakcije vezane za infuziju, zimica, glavobolja, mučnina, svrbež, vrućica, umor, iritacija grla (Weinstock-Guttman, 2013)

Transplantacija matičnih stanica je postupak koji se još uvijek procjenjuje, no predstavlja potencijalni način liječenja multiple skleroze te bi mogao imati određene prednosti u odnosu na konvencionalne lijekove koji modificiraju bolest (Rossman i Cohen, 2014). Postupak se sastoji u snažnoj imunosupresiji primjenom različitih citostatika i/ili zračenja cijelog tijela, koja dovodi do nestajanja bijelih krvnih stanica. Poticanjem stvaranja novih limfocita nastaju stanice koje ne napadaju vlastito tkivo. Dolazi do rekonstitucije imunološkog sustava (Rossman i Cohen, 2014; Brinar, 2010). Transplantacija hematopoetskim stanicama je prvi put upotrijebljena 1995. godine kod oboljelih od teških progresivnih oblika multiple skleroze. Pokazalo se da je ovaj oblik liječenja zbog pojave neželjenih učinaka najprikladniji za ranu fazu brzo progresivne multiple skleroze koja ne odgovara na prvu liniju liječenja. Transplantacija mezenhimalnih matičnih stanica je tijekom ispitivanja pokazala slične rezultate te otvorila mogućnost kombinacije ova dva tipa liječenja koji zajedno djeluju sinergistički, što bi u konačnici moglo povećati učinkovitost liječenja i smanjiti učestalost neželjenih učinaka (Holloman i sur., 2013).

5 Zaključak

Multipla skleroza je najčešća upalna autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Posljedica demijelinizacije su različiti neurološki simptomi i znakovi koji se s vremenom pogoršavaju. S obzirom da je prognoza bolesti loša te da u konačnici dovodi do invalidnosti, bolesnici često obolijevaju od psihičkih bolesti poput depresije. Budući da bolest uglavnom zahvaća mlađu radno aktivnu populaciju, ona predstavlja socioekonomski problem i za cijelu zajednicu.

Kako bi se odgodila progresija bolesti i invalidnost te poboljšala kvaliteta života oboljelih, važno je što ranije postavljanje dijagnoze i što raniji početak liječenja.

Premda za multiplu sklerozu još uvijek ne postoji lijek koji bi je mogao izliječiti, željeni terapijski ishod je usporavanje progresije bolesti te eliminacija odnosno smanjenje simptoma koji se intenziviraju tijekom vremena. Liječenje najčešće zahtjeva multidisciplinarni terapijski pristup koji uključuje timski rad stručnjaka raznih specijalnosti.

Vrlo je važno individualizirati tj. personalizirati terapiju za pojedinog bolesnika. Prilikom odabira liječenja moraju se razmotriti bolesnikove sklonosti i stil života, komorbiditeti, bolesnikova tolerancija na primijenjene lijekove i potencijalni neželjeni učinci koji mogu značajno utjecati na adherenciju. Za postizanje optimalnih rezultata, od iznimne je važnosti edukacija bolesnika. Preferencije i propisivačko iskustvo liječnika također igraju važnu ulogu u određivanju koji je lijek najprikladniji u pojedinim situacijama.

Bolesnici s multiplom sklerozom obično koriste veći broj lijekova, kako za usporavanje progresije bolesti tako i za ublažavanje simptoma odnosno liječenje prisutnih komorbiditeta. Neki bolesnici istovremeno mogu biti suočeni i s nekoliko različitih simptoma koji se akumuliraju i intenziviraju progresijom bolesti što može rezultirati uvođenjem dodatnih

lijekova. Politerapija može povećati rizik od međusobnih interakcija lijekova i nastanka nuspojava, a vrlo često bolesnici nisu u mogućnosti pridržavati se propisane terapije uslijed oslabljenih kognitivnih sposobnosti što u konačnici može dovesti do smanjene suradljivosti i kompromitiranog uspjeha liječenja. Stoga je prilikom propisivanja potrebno imati detaljan uvid u farmakoterapiju koju bolesnik uzima i kritički razmotriti njezinu prikladnost.

6 Literatura

Abramsky O. Pregnancy and multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994;36 Suppl:S38-41.

Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* 2000;47(2-3):85-118.

Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology.* 2008;71(2):129-35.

Alusi SH, Glickman S, Aziz TZ, Bain PG. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:131-134.

Alwan S, Sadovnick AD. Multiple sclerosis and pregnancy: maternal considerations. *Women's Health.* 2012;8(4):399-414.

Amato MP, Portaccio E. Fertility, Pregnancy and Childbirth in Patients with Multiple Sclerosis: Impact of Disease-Modifying Drugs. *CNS Drugs.* 2015;29(3):207-20.

American Academy of Neurology. Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GetGuidelineContent/642>, pristupljeno 29.5.2015.

Antezana A. Symptomatic Management of Multiple Sclerosis. *The Neurology Report.* <http://www.neurologyreport.com/AAN2014/pdf/Antezana.pdf>, pristupljeno 26.5.2015.

Attal N, Cruccu G, Haanpää M i sur. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006;13(11):1153-69.

Australian Department of Health. Pharmacology of amphetamines.
<http://www.health.gov.au/internet/publications/publishing.nsf/Content/drugtreat-pubs-modpsy-toc~drugtreat-pubs-modpsy-2~drugtreat-pubs-modpsy-2-3~drugtreat-pubs-modpsy-2-3-pamp>, pristupljeno 24.5.2015.

Awouters F, Megens A, Verlinden M, Schuurkes J, Niemegeers C, Janssen PA. Loperamide. Survey of studies on mechanism of its antidiarrheal activity. *Dig Dis Sci*. 1993;38(6):977-95.

Azzopardi L, Coles A. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry* 2011;48 Supplement 2:79-82.

Bašić Kes V, Zavoreo I, Šerić V i sur. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat* 2012;51:117-135.

Baker DE. Loperamide: a pharmacological review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;7 Suppl 3:S11-8.

Ballon JS, Feifel D. A Systematic Review of Modafinil: Potential Clinical Uses and Mechanism of Action. *J Clin Psychiatry* 2006;67:554-566.

Barada A. Neuropathic Pain. *Medicus* 2014;23(2):139-143.

Bardek I, Milavec-Puretić V, Lipozenčić J. Azathioprine in Dermatology. *Acta Dermatvenerol Croat*. 2007;15(4):264-268.

Barros P, José Sá M. Management of Motor Symptoms in Multiple Sclerosis. *US Neurology*, 2013;9(1):24-9.

Bashir K, Whitaker JN. Current immunotherapy in multiple sclerosis. *Immunol Cell Biol*. 1998;76(1):55-64.

Bateman. Azathioprine and chlorambucil: mechanism of action and use in dermatology. http://www.anzcvcs.org.au/dermatology_assets/documents/proc2010/acvs%20dermatology%20chapter%20proceedings%202010%20-%20bateman%20-%20azathioprine%20chlorambucil%20mechanism%20review.pdf, pristupljeno 13.5.2015.

Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003;Vol.7:No.40.

Bennett SE. Effective Rehabilitation Methods in Patients with Multiple Sclerosis. *US Neurology*. 2010;5(2):67-70.

Berkovich R. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):97-105.

Berkovich R, Agius MA. Mechanisms of action of ACTH in the management of relapsing forms of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(2):83-96.

Berkovich R, Subhani D, Steinman L. Autoimmune Comorbid Conditions in Multiple Sclerosis. *US Neurology*, 2011;7(2):132-8.

Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Díez-Tejedor E. Pain in multiple sclerosis: prevalence, mechanisms, types and treatment. *Rev Neurol*. 2010;50(2):101-8.

Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS. Mechanisms of action. *Neurology*. 2010;74 Suppl 1:S31-40.

Bigi S, Yeh EA. Symptomatic Treatment in Multiple Sclerosis. *US Neurology*, 2013;9(1):35-40.

Biogen Canada. <http://www.lamobiliteensepcacompte.ca/YourMobility/AssessmentTests>, pristupljeno 7.6.2015.

Bohlega S. Epidemiology of MS. Mult Scler Relat Disord. 2014;3(6):766-7.

Bošnjak Pašić M. Multipla skleroza- simptomi, dijagnostika i liječenje. <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9070/Multipla-skleroza-simptomi-dijagnostika-i-lijecenje.html>, pristupljeno 4.5.2015.

Bošnjak-Pasić M, Vidrih B, Miškov S, Demarin V. Treatment of multiple sclerosis. Acta Clin Croat, Vol.48, No.3, 2009.

Bötzel K, Tronnier V, Gasser T. The Differential Diagnosis and Treatment of Tremor. Dtsch Arztebl Int 2014;111(13):225-36.

Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. Sleep Med Rev. 2010;14(2):121-9.

Brinar V. Liječenje multiple skleroze- druga linija. <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/19036/Lijecenje-multiple-skleroze-druga-linija.html>, pristupljeno 14.5.2015.

Brinar V. Simptomatsko liječenje multiple skleroze. <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/19144/Simptomatsko-lijecenje-multiple-skleroze.html>, pristupljeno 26.5.2015.

Brinar V, Petelin Ž. Multipla skleroza- klinička slika, dijagnostika i liječenje. Medix. 2003. God. IX. broj 50.

Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1716-25.

Brown TR, Slee A. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Duloxetine for Central Pain in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2015;17:83-89.

Calipari ES, Ferris MJ. Amphetamine Mechanisms and Actions at the Dopamine Terminal Revisited. *J Neurosci*. 2013;33(21):8923-8925.

Cameron MH, Peterson V, Boudreau EA i sur. Fatigue Is Associated with Poor Sleep in People with Multiple Sclerosis and Cognitive Impairment. *Mult Scler Int*. 2014;2014:872732.

Carter NJ, Keating GM. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs*. 2010;70(12):1545-1577.

Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:131-132.

Castro-Borrero W, Graves D, Frohman TC i sur. Current and Emerging Therapies in Multiple Sclerosis. *Ther Adv Neurol Disorders*. 2012;5(4):205-220.

Cegielska-Perun K, Bujalska-Zadrozny M, Tatarkiewicz J, Gąsińska E, Makulska-Nowak HE. Venlafaxine and Neuropathic Pain. *Pharmacology* 2013;91:69-76.

Chapple CR. A Comparison of Varying-Blockers and Other Pharmacotherapy Options for Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol*. 2005;7(suppl 4):S22-S30.

Chen CY, Kuo HC. Safety and Efficacy of Addition of an Alpha-blocker to Anti-muscarinic Treatment in Patients with Overactive Bladder. *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2010;4(3):65-68.

Chighizola C, Ong VH, Denton CP. Cyclophosphamide as Disease-modifying Therapy for Scleroderma. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(2):219-230.

Chu ML, Sala DA. The use of tiagabine in pediatric spasticity management. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006;48:456-459.

Chun J, Brinkmann V. A Mechanistically Novel, First Oral Therapy for Multiple Sclerosis: The Development of Fingolimod (FTY720, Gilenya). *Discov Med*. 2011;12(64):213-228.

Chun J, Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.

Chwastiak LA, Ehde DM. Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(4):803-817.

CNS forum.
https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/antidepressants/drug_tca_ae,
pristupljeno 23.5.2015.

Cohen JA, Chun J. Mechanisms of Fingolimod's Efficacy and Adverse Effects in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2011;69:759-777.

Confavreux C. Pharmacological treatments in MS. *MS in focus*. 2011. Issue 18. Page 6.

Correia de Sa JC, Airas L, Bartholome E i sur. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4(3):139-168.

Coward DM. Tizanidine: neuropharmacology and mechanism of action. *Neurology*. 1994;44(11 Suppl 9):S6-10; discussion S10-1.

Coyle PK. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(12):1565-8.

Cruz MP. Nuedexta for the Treatment Of Pseudobulbar Affect. A Condition of Involuntary Crying or Laughing. *P T*. 2013;38(6):325-328.

Čop Blažić B. Demencija- rastući dijagnostički i terapijski problem. <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/137/Demencija-rastuci-dijagnosticki-i-terapijski-problem.html>, pristupljeno 24.5.2015.

Damal K, Stoker E, Foley JF. Optimizing therapeutics in the management of patients with multiple sclerosis: a review of drug efficacy, dosing, and mechanisms of action. *Biologics*. 2013;7:247-58.

di Nuzzo L, Orlando R, Nasca C, Nicoletti F. Molecular pharmacodynamics of new oral drugs used in the treatment of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:555-68.

DISEASEDEX General Medicine, Clinical Reviews, Multiple sclerosis - Acute. Online version at Micromedex® Healthcare Series, pristupljeno 24.3.2015.

Drmić S, Vodopija I, Presečki P, Mimica N. Poremećaj nevoljne emocionalne ekspresije (PNEE) – česti poremećaj koji se rijetko dijagnosticira. <http://bib.irb.hr/prikazi-rad?rad=504112>, pristupljeno 23.5.2015.

Drugbank. Struktura interferona beta-1b. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00068>, pristupljeno 8.5.2015.

Drugbank. Struktura natalizumaba. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00108>, pristupljeno 8.5.2015.

Du Pasquier RA, Pinschewer DD, Merkler D. Immunological mechanism of action and clinical profile of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2014; 28(6):535-58.

Elkhalifa A, Weiner H. Cyclophosphamide Treatment of MS: Current Therapeutic Approaches and Treatment Regimens. *Int MS J*. 2010;17(1):12-8.

Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, Rinta S, Dastidar P, Reipert B. Intravenous Immunoglobulins Are a Therapeutic Option in the Treatment of Multiple Sclerosis Relapse. *Clin Neuropharm* 2011;34:84-89.

European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125, pristupljeno 28.4.2015.

European Multiple Sclerosis Platform. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. <http://www.emsp.org/attachments/article/134/3treatment08.pdf>, pristupljeno 22.5.2015.

Evangelista S. Novel therapeutics in the field of capsaicin and pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(4):373-5.

Food and Drug Administration. Approved Drug Products. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>, pristupljeno 7.5.2015.

Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):194-207.

Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):507-17.

Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:22-27.

Fernandez O. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis. *J Inflamm Res.* 2014;7:19-27.

Fiorucci S, Santucci L, Distrutti E. NSAIDs, coxibs, CINOD and H2S-releasing NSAIDs: what lies beyond the horizon. *Dig Liver Dis.* 2007;39(12):1043-51.

Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, Treadaway K, Lemack GE, Frohman EM. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nat Clin Pract Urol.* 2009;6(2):96-107.

Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik.* Zagreb. Medicinska naklada. 2015, str. 565.

Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis - The Plaque and Its Pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354:942-55.

Fromont A, Binquet C, Rollet F i sur. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol.* 2013;260(10):2629-37.

Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature.* 2005;438(7065):185-92.

Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.

Giovannoni G, Holey JF, Brandes DW. Hidden Disabilities in Multiple Sclerosis - The Impact of Multiple Sclerosis on Patients and their Caregivers. *European Neurological Review*, 2012;7(Suppl. 2):2-9.

Gislason GH. NSAIDs and cardiovascular risk. *Am Fam Physician*. 2009;80(12):1366.

Gold R, Jawad A, Miller DH i sur. Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol*. 2007;187(1-2):156-8.

Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(2):75-84.

Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP i sur. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58;169-178.

Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21(3):201-32.

Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J i sur. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(1):17-37.

Grant SM, Heel RC. Vigabatrin. *Drugs*. 1991;41(6):889-926.

Griffin CE 3rd, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-23.

Hauser S, Josephson S. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine.* McGraw-Hill Professional. 2013.

Hemmer B, Kieseier B, Cepok S, Hartung HP. New immunopathologic insights into multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003;3(3):246-55.

Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2006;56:78-105.

Hind D, Cotter J, Thake A i sur. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2014;14:5.

Holdiness MR. Clinical Pharmacokinetics of N-Acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20(2):123-34.

Holland NJ. Urinary Dysfunction & MS. <http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Urinary-Dysfunction-and-MS.pdf>, pristupljeno 15.6.2015.

Holloman JP, Ho CC, Hukki A, Huntley JL, Gallicano GI. The development of hematopoietic and mesenchymal stem cell transplantation as an effective treatment for multiple sclerosis. *Am J Stem Cell* 2013;2(2):95-107.

Hoy SM. Peginterferon beta-1a: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2015;29(2):171-9.

Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(2):259-268.

Jann MW. Rivastigmine, a New-Generation Cholinesterase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Pharmacotherapy*. 2000;20(1):1-12.

Kanno TYN, Sensiate LA, Paula NA, Salles MJS. Toxic effects of different doses of cyclophosphamide on the reproductive parameters of male mice. *Braz. J. Pharm. Sci.* Vol.45, No.2, 2009.

Kasper S, Giamal NE, Hilger E. Reboxetine: the first selective noradrenaline re-uptake inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(4):771-82.

Kes P, Bačić V. Plasmapheresis in neurologic disorders. *Acta clin Croat* 2000;39:237-245.

Kim W, Edler Zandoná M, Kim SH, Kim HJ. Oral Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol* 2015;11(1):9-19.

Knežević Štromar I. Vrijednost citološke analize, DNA kvantifikacije protočnom citometrijom i određivanja ekspresije topoizomeraze II- α u procjeni stupnja displazije sluznice debelog crijeva. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu. 2013.

Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*, 2008; 49(6):948-953.

Kocsis P, Farkas S, Fodor L i sur. Tolperisone-Type Drugs Inhibit Spinal Reflexes via Blockade of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):1237-46.

Kopjar N, Želježić D, Kašuba V, Rozgaj R. Antineoplastic drugs associated with occupational risks. *Arh Hig Rada Toksikol* 2010;61:121-146.

Krause M, Wheeler II TL, Snyder TE, Richter HE. Local Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy: A Review. *J Pelvic Med Surg.* 2009;15(3):105-114.

Kukuruzović M, Malenica M, Kužnik K, Cvitanović-Šojat Lj. Multipla skleroza - klinička prezentacija pacijenata na neuropedijatrijskom odjelu KBC Sestre milosrdnice. *Paediatr Croat.* 2013;57(Supl 1):54-56.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52.

La Mantia L, Mascoli N, Milanese C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2007;28(6):299-303.

La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD004678.

Lam S, Wang S, Gottesman M. Interferon-beta1b for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(8):1111-7.

Langdon D. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis - Recent Advances and Future Prospects. *European Neurological Review,* 2010;5(1):69-72.

Larcombe NA, Wilson PH. An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis. *The British Journal of Psychiatry* 1984;145(4):366-371.

Learn.Genetics. <http://learn.genetics.utah.edu/content/cells/badcom/>, pristupljeno 21.6.2015.

Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J* 2005;81:302-308.

Lee PE, Hsiung GYR, Seitz D, Gill SS, Rochon PA. Cholinesterase inhibitors. *BC Medical Journal* 2011; 53(8).

Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA Receptors. *N Engl J Med*. 2009;361(3):302-3.

Lu E, Wang BW, Guimond C i sur. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev. Neurother*. 2013;13(3):251-261.

Lugaresi A, di Ioia M, Travaglini D, Pietrolongo E, Pucci E, Onofri M. Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:893-914.

Luzzio C. Multiple Sclerosis. <http://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview>, pristupljeno 26.6.2015.

Makhani N, Banwel B. Environmental Risk Factors for Paediatric Multiple Sclerosis. *European Neurological Review* 2011;6(3):175-80.

Markotić A, Cvetko Krajinović L. Protuupalno djelovanje antibiotika. *Infektološki glasnik* 2011;31(1):41-8.

Markowitz CE. Multiple Sclerosis Update. *Am J Manag Care*. 2013;19(16):S294-S300.

Marrie RA, Cohen J, Stuve O i sur. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Multiple Sclerosis Journal* 2015;21(3):263-281.

Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):820-8.

Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. Association between Comorbidity and Clinical Characteristics of MS. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(2):135-141.

Marrie RA, Reider N, Cohen J i sur. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):318-31.

Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD002127.

Massacesi L, Parigi A, Barilaro A i sur. Efficacy of Azathioprine on Multiple Sclerosis New Brain Lesions Evaluated Using Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol.* 2005;62:1843-1847.

Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S i sur. Azathioprine versus Beta Interferons for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Multicentre Randomized Non-Inferiority Trial. *PLoS One.* 2014;9(11):e113371.

Materljan E, Sepčić J. Epidemiology of multiple sclerosis in Croatia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(3):192-8.

McAuley A, White R. Multiple sclerosis and pain. <http://www.msnz.org.nz/Document.Doc?id=33>, pristupljeno 21.5.2015.

McCormack PL. Natalizumab: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs.* 2013;73(13):1463-81.

McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(5):491-7.

Menon V, Saxena R, Misra R, Phuljhele S. Management of optic neuritis. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59(2):117-122.

Miller A, Ross AP, Gilbert J. Dalfampridine Extended Release Tablets- Clinical Need and Use. *US Neurology*, 2011;6(2):76-81.

Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):157-69.

Montecucco C, Schiavo G, Tugnoli V, de Grandis D. Botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic applications. *Mol Med Today.* 1996;2(10):418-24.

Moo Shin J, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528-534.

Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate Abuse and Psychiatric Side Effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000;2(5):159-164.

MSD priručnik. Opstipacija u odraslih. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-simptomi/opstipacija-u-odraslih>, pristupljeno 27.5.2015.

Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(3):336.

National Multiple Sclerosis Society. Vision Problems. The basic facts. Multiple sclerosis.<http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/Brochure-Vision-Problems.pdf>, pristupljeno 28.5.2015.

Nehra A. Oral and Non-Oral Combination Therapy for Erectile Dysfunction. *Rev Urol.* 2007;9(3):99-105.

Nicholas JA, Racke MK, Imitola J, Lee Boster A. First-line natalizumab in multiple sclerosis: rationale, patient selection, benefits and risks. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5(2):62-8.

Nusrat S, Gulick E, Levinthal D, Bielefeldt K. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. *ISRN Neurol.* 2012;2012:376023.

O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain.* 2008;137(1):96-111.

Orešković S. Suvremeni pristup u dijagnostici i liječenju žena s inkontinencijom mokraće i defektima dna zdjelice. *Medicus* 2006;15(2):257-68.

Ouslander JG. Management of Overactive Bladder. *N Engl J Med* 2004;350:786-99.

Ovčariček S. Prekomjerno aktivan mokraćni mjehur. <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9861/Prekomjerno-aktivan-mokracni-mjehur.html>, pristupljeno 26.5.2015.

Palmer AM. Teriflunomide, an inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase for the potential oral treatment of multiple sclerosis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;11(11):1313-23.

Patel Y, Bhise V, Krupp L. Pediatric multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(4):238-245.

Patten SB. Antidepressant Treatment for Major Depression in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2009;11:174-179.

Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15(1):2-8.

Patti F. Treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(11):1679-99.

Pawlosky N. Cardiovascular risk: Are all NSAIDs alike? *Can Pharm J (Ott)*. 2013;146(2):80-3.

Bowen J. Multiple Sclerosis and PEMF. <http://pemf-tech.com/topic/Multiple-Sclerosis-and-PEMF>, pristupljeno 21.6.2015.

Pena JA, Lotze TE. Pediatric Multiple Sclerosis: Current Concepts and Consensus Definitions. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:673947.

Perković O, Jurjević A, Antončić I, Dunatov S, Bralić M, Ristić S. The Town of Čabar, Croatia, Familiar Pseudocluster for Multiple Sclerosis - Descriptive Epidemiological Study. *Coll Antropol*. 2010;34 Suppl 2:141-4.

Pietrangelo A, Higuera V. Multiple Sclerosis by the Numbers: Facts, Statistics, and You. <http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/facts-statistics-infographic>, pristupljeno 20.6.2015.

Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(5):375-86.

Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2003;4(1):6-12.

Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2008;22(4):291-324.

Prosiegel M, Schelling A, Wagner-Sonntag E. Dysphagia and Multiple Sclerosis. *Int MS J*. 2004;11(1):22-31.

Pucci E, Brañas Tato P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002818.

Pugliatti M, Rosati G, Carton H, i sur. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Journal of Neurology* 2006,13:700-722.

Rabchevsky AG, Patel SP, Duale H, Lyttle TS, O'Dell CR, Kitzman PH. Gabapentin for spasticity and autonomic dysreflexia after severe spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2011;49(1):99-105.

Radolović-Prenc L, Sepčić J, Vidović I, Prenc M. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Glas. Pul. Boln*. 2011; godište 8.

Radolović Prenc L, Vidović I, Prenc M, Maračić L. Epileptički napadaji u multiploj sklerozi. *Neurol. Croat*. 2012; 61(1-2):23-7.

Ransohoff, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis - a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):134-42.

Ransom JT. Mechanism of Action of Mycophenolate Mofetil. *Ther Drug Monit*. 1995;17(6):681-4.

Read M, Read NW, Barber DC, Duthie HL. Effects of loperamide on anal sphincter function in patients complaining of chronic diarrhea with fecal incontinence and urgency. *Dig Dis Sci*. 1982;27(9):807-14.

Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: Review of Pharmacology and Clinical Applications in Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2036-45.

Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56(23 Suppl 4):S11-7.

Remmen F, Dindo D. Fecal incontinence - a treatable problem! *Ther Umsch*. 2013;70(7):403-6.

Ribarič S. The Pharmacological Properties and Therapeutic Use of Apomorphine. *Molecules*. 2012;17(5):5289-309.

Riccio P, Rossano R. Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *ASN Neuro*. 2015;7(1).

Rinker JR 2nd, Salter AR, Cutter GR. Improvement of multiple sclerosis-associated tremor as a treatment effect of natalizumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):505-12.

Río J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Curr Opin Neurol*. 2011;24(3):230-7.

Roje Bedeković M. Vazoreaktivnost stražnjeg moždanog krvotoka u bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu. 2011.

Roll A, Reich K, Boer A. Use of fumaric acid esters in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(2):133-7.

Ross AP. Management of Multiple Sclerosis. Am J Manag Care. 2013;19(16):S301-S306.

Ross AP, Ben-Zacharia A, Harris C, Smrtka J. Multiple sclerosis, relapses, and the mechanism of action of adrenocorticotrophic hormone. Front Neurol. 2013;4:21.

Rossman I, Cohen JA. Cell-Based Therapeutic Strategies in Multiple Sclerosis. European Neurological Review, 2014;9(1):37-43.

Ruggieri S, Tortorella C, Gasperini C. Pharmacology and clinical efficacy of dimethyl fumarate (BG-12) for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:229-39.

Russo M, Calabrò RS, Naro A i sur. Sativex in the Management of Multiple Sclerosis-Related Spasticity: Role of the Corticospinal Modulation. Neural Plast. 2015;2015:656582.

Sacco E, Bientinesi R. Mirabegron: a review of recent data and its prospects in the management of overactive bladder. Ther Adv Urol. 2012;4(6):315-24.

Safić J, Martinović A, Ćorić L. Liječenje multiple skleroze. Farmaceutski glasnik 70, 7-8/2014.

Saulino M, Jacobs BW. The Pharmacological Management of Spasticity. J Neurosci Nurs. 2006;38(6):456-459.

Schumann R, Adamaszek M, Sommer N, Kirkby KC. Stress, depression and antidepressant treatment options in patients suffering from multiple sclerosis. Curr Pharm Des. 2012;18(36):5837-45.

Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. J Rehabil Res Dev. 2002;39(2):211-24.

Shackelford KB. Symptomatic Treatment of Spasticity in Multiple Sclerosis. <http://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/symptomatic-treatment-spasticity-multiple-sclerosis>, pristupljeno 19.5.2015.

Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):425-32.

Stojković LjS. Uloga polimorfizama i ekspresije gena za hemokine CX3C ligand 1 i CXC ligand 16 i njihove receptore u nastanku i progresiji multiple skleroze u Srbiji. Doktorska disertacija. Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu. 2013.

Söderström M. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(3):223-7.

Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com>, pristupljeno 20.5.2015.

Šimić N. Spolni hormoni i seksualna želja. *Med Jad* 2009;39(1-2):5-12.

Tanasescu R, Ionete C, Jun Chou I, Constantinescu CS. Advances in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Biomed J* 2014;37:41-49.

Taylor KL, Hadgkiss EJ, Jelinek GA i sur. Lifestyle factors, demographics and medications associated with depression risk in an international sample of people with multiple sclerosis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:327.

Thomas PW, Thomas S, Hillier C, Galvin K, Baker R. Psychological treatments to help improve the quality of life of people with multiple sclerosis.

http://www.cochrane.org/CD004431/MS_psychological-treatments-to-help-improve-the-quality-of-life-of-people-with-multiple-sclerosis, pristupljeno 23.5.2015.

Wilens TE. Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3 Suppl 2):S46-53.

Tullman MJ. A Review of Current and Emerging Therapeutic Strategies in Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19:S21-S27.

Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med*. 1998;104(3A):2S-8S.

Versiani M, Nardi AE, Figueira ILV, Stabl M. Tolerability of moclobemide, a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A, compared with other antidepressants and placebo. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1990;360:24-8.

Vora A. Tolperisone. Drug review. http://www.japi.org/february_2010/article_17.html, pristupljeno 13.6.2015.

Vrhovac B i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb. Medicinska naklada. 2003, str. 72, 459, 609.

Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999;53(8):1622-7.

Weiland TJ, Jelinek GA, Marck CH i sur. (2015) Clinically Significant Fatigue: Prevalence and Associated Factors in an International Sample of Adults with Multiple Sclerosis Recruited via the Internet. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115541.

Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler*. 2002;8(2):142-54.

Weinstock-Guttman B. An Update on New and Emerging Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19(17 Suppl):s343-54.

Whipple Guthrie E. Multiple sclerosis. *Pharmathotherapy Self-Assessment Program*, 6th Edition. <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p6b03sample01.pdf>, pristupljeno 28.4.2015.

Whiskey E, Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J Psychopharmacol*. 2013;27(8):732-9.

Wiesel PH, Norton C, Glickman S, Kamm MA. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(4):441-8.

Wikipedia. Struktura alemtuzumaba. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Alemtuzumab_Fab_1CE1.png, pristupljeno 8.6.2015.

Willis MA, Cohen JA. Fingolimod Therapy for Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2013;33(1):37-44.

Winter J, Bevan S, Campbell EA. Capsaicin and pain mechanisms. *Br J Anaesth*. 1995;75(2):157-68.

World Health Organization. Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. http://msresearch.nl/sites/msresearch.nl/files/files/Atlas_of_MS_Report%5B1%5D.pdf, pristupljeno 18.6.2015.

Wright PJ. Comparison of Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) Inhibitors. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):967-975.

Yadav V, Bever C, Bowen J i sur. Summary of evidence-based guideline: Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82:1083-1092.

Yadav V, Narayanaswami P. Complementary and alternative medical therapies in multiple sclerosis-the American Academy of Neurology guidelines: a commentary. *Clin Ther.* 2014;36(12):1972-8.

Yildiz A, Gönül AS, Tamam L. Mechanism of Actions of Antidepressants: Beyond the Receptors. *Bull Clin Psychopharmacol* 2002;12:194-200.

Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:537-570.